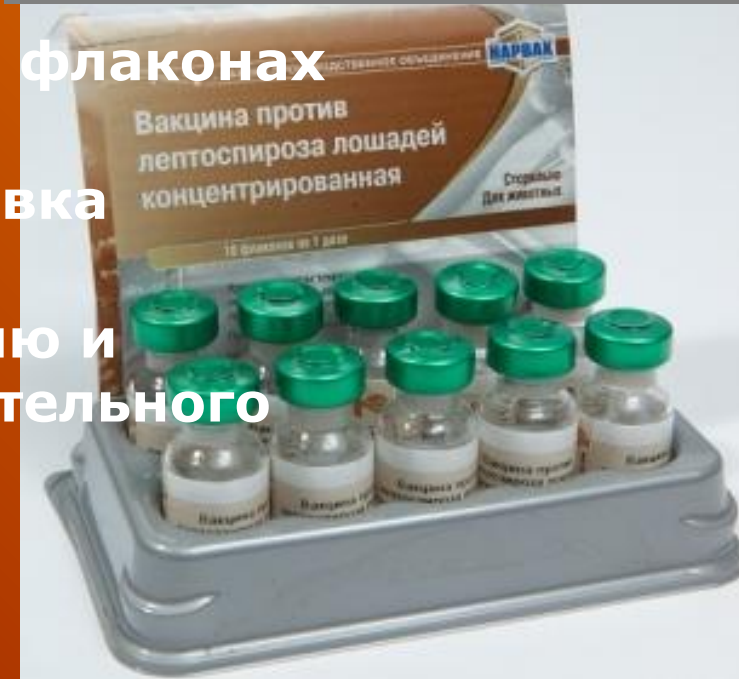


КОНТРОЛЬ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН НА БИОФАБРИКЕ

- Внутренний биологический контроль
- Государственный контроль и приёмка партии биопрепарата Государственным контролёром ВГНКИ

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРАНТИННОЙ ЗОНЕ

1. Осмотр серии биопрепарата, определение размера серии
2. Контроль предупреждающих знаков и качества внешних этикеток.
3. Отбор проб биопрепарата согласно Технических условий (ТУ).
4. Контроль качества этикеток на флаконах биопрепарата по ТУ.
5. Контроль герметичности упаковка флаконов.
6. Транспортировка в лабораторию и изоляция проб (50 %) для длительного хранения.



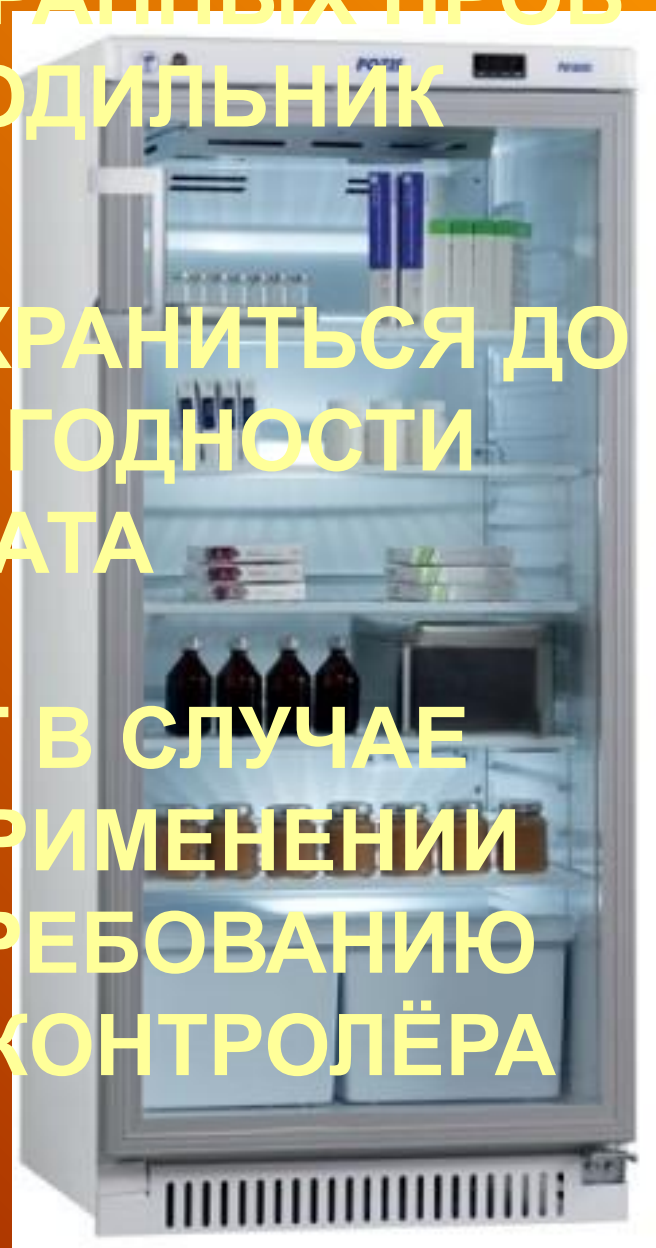
ПОДГОТОВКА К ПРИЁМКЕ БИОПРЕПАРАТА В ЛАБОРАТОРИИ ПРЕДПРИЯТИЯ

1. Подготовка оборудования для контроля влажности, растворимости (для сухих), цвета, консистенции и др.;
2. Подготовка питательных сред для контроля стерильности;
3. Подготовка животных (птиц) для контроля безвредности и иммуногенности;
4. Подготовка эмбрионов и культур клеток для контроля биологической активности (вакцин) и стерильности в отношении вирусов (сывороток и др.);
5. Подготовка иммунологических тест-систем для контроля антигенов, сывороток и их компонентов.

**ПОЛОВИНУ (50 %) ОТОБРАННЫХ ПРОБ
ПОМЕЩАЮТ В ХОЛОДИЛЬНИК**

**ЭТИ ПРОБЫ ДОЛЖНЫ ХРАНИТЬСЯ ДО
ИСТЕЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ
БИОПРЕПАРАТА**

**ПРОБЫ ИССЛЕДУЮТ В СЛУЧАЕ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
БИОПРЕПАРАТА ПО ТРЕБОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЁРА
ВГНКИ**



КОНТРОЛЬ ВЛАЖНОСТИ, РАСТВОРИМОСТИ, ЦВЕТА, КОНСИСТЕНЦИИ БИОПРЕПАРАТА

1. Влажность определяют по ТУ или общепринятым методом высушивания. Препарат вскрывают, взвешивают на аналитических весах, помещают в сушильный шкаф и высушивают до постоянной массы (определяется методом периодического взвешивания). Разность в массе нативного и высушенного препарата соответствует его влажности.
2. Растворимость определяют путем растворения водой (или разбавителем вакцины) согласно Наставлению по применению препарата. Наличие осадка или флотированных компонентов определяют методом центрифугирования при 5000 оборотах в минуту.



КОНТРОЛЬ ВЛАЖНОСТИ, РАСТВОРИМОСТИ, ЦВЕТА, КОНСИСТЕНЦИИ БИОПРЕПАРАТА

1. Цвет биопрепарата определяют по таблицам цветности (цветные и чёрно-белые таблицы).
2. Консистенцию биопрепарата определяют до растворения (для сухих) и после растворения. Часто пользуются с этой целью контролем вязкости растворов (суспензии) биопрепаратов, согласно ТУ.



КОНТРОЛЬ СТЕРИЛЬНОСТИ БИОПРЕПАРАТА (В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИЙ И ГРИБОВ)

1. Посев растворённого биопрепарата в объёме $0,2 \text{ см}^3$ осуществляют на следующие среды и культивируют:
 1. МПБ в пробирках, культивируют 24 часа при $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$.
 2. Скошенный МПА в пробирках, культивируют 24 часа при $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$.
 3. Среда Китта — Тароцци в пробирках, культивируют 24 часа при $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$.
 4. Среда Сабуро (скошенный агар) в пробирках, культивируют 240 часов при $22 \text{ }^\circ\text{C}$.

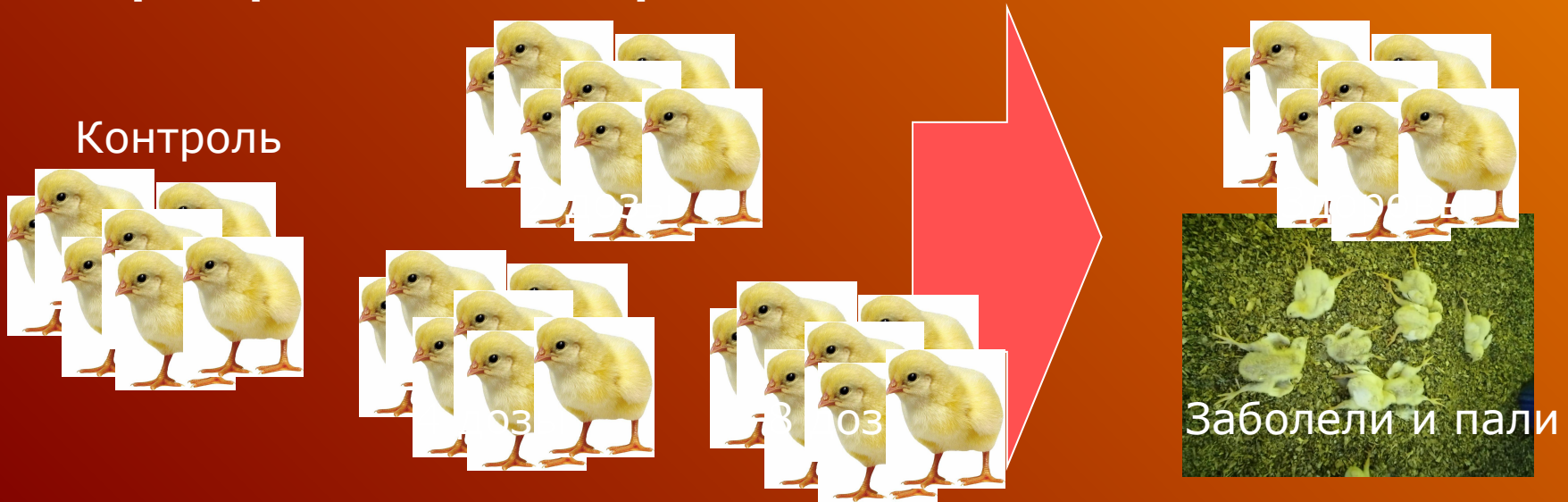
Учёт результатов:

На всех питательных средах не должно быть роста бактерий и грибов

КОНТРОЛЬ БЕЗВРЕДНОСТИ ВАКЦИН

1. Готовим животных (не менее 100 гол.) из благополучного хозяйства;
2. Контрольных животных содержим отдельно (10 %, но не менее трёх). Вводим физиологический раствор.
3. Подопытным животным вводим вакцину согласно Наставлению по применению в количестве 2, 4 и 8 иммунизирующих доз.

Учёт результатов. Если хоть одно животное в группах 2 и 4 (дозы) заболеют, то повторяем исследование на удвоенном количестве животных. Если все здоровы, то препарат считается пригодным для использования.



ПОДГОТОВКА КОНТРОЛЯ ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИН

1. Готовим животных (не менее 100 гол.) из благополучного хозяйства. По принципу аналогов разделяем их на 6 групп;
2. Контрольных животных (1 группа) содержим отдельно (10 %, но не менее трёх). Вводим физиологический раствор.
3. Подопытным животным вводим контрольный штамм вируса (по ТУ) в количестве Ig6; Ig5; Ig4; Ig3; Ig2.

Учёт результатов. Если хоть одно животное в группах 2 и 4 (дозы) заболеют, то повторяем исследование на удвоенном количестве животных. Если все здоровы, то препарат считается пригодным для использования.

Таблица. Определение вирулентности вируса (N), применяемого для заражения животных при контроле вакцины

| № п/п | Доза (lg) | No | Nb/No | Результат |
|----------|-----------|----|-------|-----------|
| 1 | 6 | 20 | 20/20 | 100 % |
| 2 | 5 | 20 | 20/20 | 100 % |
| 3 | 4 | 20 | 12/20 | 60 % |
| 4 | 3 | 20 | 6/20 | 30 % |
| 5 | 2 | 20 | 0/20 | 0 % |
| Контроль | 0 | 20 | 0/20 | 0 % |

Таким образом, рабочая доза (LD_{50}) контрольного штамма вируса N составляет Ig3,5.

Примечание: Nb – количество выживших животных; No – количество животных в группе.

КОНТРОЛЬ ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИН

1. Готовим животных (не менее 100 гол.) из благополучного хозяйства;
2. Контрольных животных содержим отдельно (10 %, но не менее трёх). Вводим физиологический раствор (1 группа – чистый контроль).
3. Вторую контрольную группу животных содержим отдельно (10 %, но не менее трёх). Не вакцинируем - зараженный контроль.
4. Подопытным животным вводим вакцину согласно Наставлению по применению в количестве 1 дозы на голову.
5. Через 48 – 72 часа (по ТУ) заражаем всех животных (и контрольных и подопытных) контрольным штаммом вируса в дозе 2ЛД_{50} или 4ЛД_{50} (по ТУ).

Учёт результатов. Все животные в группе чистого контроля и все вакцинированные животные в группах должны остаться живы и здоровы.

Все животные в группе заражённого контроля должны пасть или интенсивно заболеть с характерными признаками болезни.

Если этого не произошло, то контроль повторяют на удвоенном количестве животных. Если и повторно не получен положительный результат, то партию вакцины бракуют.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ

1. Готовим эмбрионы из благополучного хозяйства или культуры клеток (не менее 100 матрацев);
2. Контрольные эмбрионы инкубируем отдельно (10 %, но не менее трёх). Вводим физиологический раствор (1 группа – чистый контроль).
3. Делаем разведение свежеприготовленной вакцины (производственного штамма) в пробирках в соотношении 1:10.



Разведения :

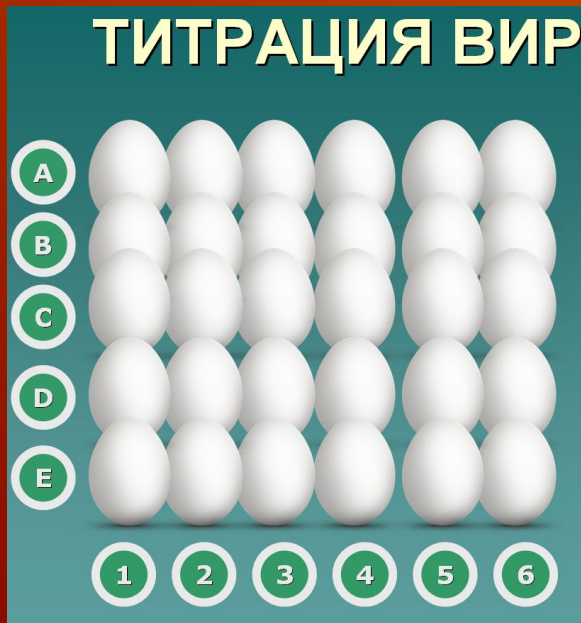
10⁻¹ 10⁻² 10⁻³ 10⁻⁴ 10⁻⁵ 10⁻⁶

Разведения в lg:

lg-1 lg-2 lg-3 lg-4 lg-5 lg-6 lg-7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ

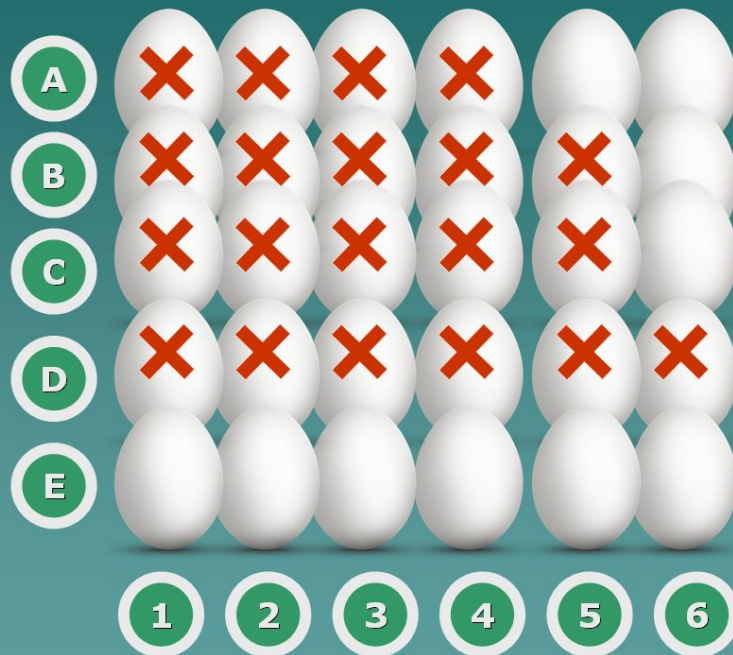
1. Эмбрионы (флоконы с культурами клеток) разбиваем на группы и заражаем из пробирок с разведениями вакцины.
2. Заражение проводят в стерильных условиях в ХАП, на ХАО, реже в желточный мешок.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ

- Учёт результатов проводят через 48 часов методом овоскопии, вскрытия и анализа «живучести» и контроля патологических изменений. Например:

ТИТРАЦИЯ ВИРУСА НА КЭ



Проводим овоскопию,
учитываем замерших:

1. Разведение 10^{-1} ;
2. Разведение 10^{-2} ;
3. Разведение 10^{-3} ;
4. Разведение 10^{-4} ;
5. Разведение 10^{-5} ;
6. Разведение 10^{-6} ;
7. Разведение 10^{-7} ;
8. Чистый контроль.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ

1. Данные о гибели эмбрионов в группах заносят в таблицу и рассчитывают инфекционный титр вируса в вакцине.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ТИТРА

Титрация вируса инфекционного ларинготрахеита ИЛТ в 0,2 см³ (мл)

| Разведение вируса | Кол-во к.э. | Фактические данные | | Кумулятивные данные | | Пораж. Зараж. | % инфекционности |
|-------------------|-------------|--------------------|-------|---------------------|-------|-----------------|------------------|
| | | непораж | пораж | непораж | пораж | | |
| 10 ⁻¹ | 4 | 0 | 4 | 0 | 20 | $\frac{20}{20}$ | 100 |
| 10 ⁻² | 4 | 0 | 4 | 0 | 16 | $\frac{16}{16}$ | 100 |
| 10 ⁻³ | 4 | 0 | 4 | 0 | 12 | $\frac{12}{12}$ | 100 |
| 10 ⁻⁴ | 4 | 0 | 4 | 0 | 8 | $\frac{8}{8}$ | 100 |
| 10 ⁻⁵ | 4 | 1 | 3 | 1 | 4 | $\frac{4}{5}$ | 80 |
| 10 ⁻⁶ | 4 | 3 | 1 | 4 | 1 | $\frac{1}{5}$ | 20 |
| 10 ⁻⁷ | 4 | 4 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 |

Это В (b)

Это В (b)

Это а

$$\text{Инфекционная активность (lg ЭИД}_{50/0,2\text{мл}}) = \lg B - \frac{b-50}{b-a} = -5 - \frac{80-50}{80-20} = -5.5 (\text{ЭИД}_{50/0,2\text{мл}})$$

То..есть, инфекционная активность вакцины = lg 5.5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ

- Практический расчет инфекционной активности вакцины.
 - Поскольку в работе учитывается только целая часть числа активности, то нет необходимости в точном расчете долей логарифма.



Таким образом, активность вакцины более $Ig5$, но менее $Ig6$. Просто берём среднее, т.е. $Ig5.5$. При расчете дозы вакцины поллогарифма (на практике) не учитывается и в расчет принимается активность $Ig5$ ЭИД_{50/0,2мл}

РЕЗУЛЬТАТ КОНТРОЛЯ БИОПРЕПАРАТА

- По завершении испытаний Государственный контролёр делает заключение о качестве биопрепарата, выдает Паспорт качества и копию Сертификата соответствия. Это даёт право предприятию на свободную реализацию биопрепарата.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
 Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт вирусологии имени Н. Ф. Гамалеи»
 Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт вирусологии имени Н. Ф. Гамалеи»
 Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт вирусологии имени Н. Ф. Гамалеи»

ПАСПОРТ № 444

«Класс-Э-Вакс» — вакцина клеевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная суспензия для внутримышечного введения

Противоэпидемный статус: *Длина от 0,5 см, диаметр № 31*
 Описание: *Однородная в виде взвеси суспензия ГИИВиС в сорбенте*

№ серии: 067
 Дата выпуска: *авг 2017*

Количество доз в ампуле: 1
 Количество ампул в упаковке: *2, 3, 5*

Объем одной дозы: 0,25 мл
 Испытания проведены по ИД ПИ 0184-13012, ИЗМЕНЕНИЕ № 1

| № п | Наименование показателя | Требования нормативной документации | Результаты контроля |
|-----|--|---|--|
| 1 | Описание | Гомогенная суспензия белого цвета, без посторонних включений | Соответствует |
| 2 | Подлинность | Вакцина должна вызывать специфический иммунитет к вирусу клеевого энцефалита при иммунизации мышной линией ВЭВ-5 | Соответствует |
| 3 | Коэффициент сорбированности | Титр антигена не менее 1:128 | 1:1024 |
| 4 | Титр антигена | 80-100% | 95,0% |
| 5 | Среднегеометрическая устойчивость | Не менее 3 минут | Не менее 3 минут |
| 6 | Резерв частиц | От 0,2 до 1,5 | 1,2 |
| 7 | РН | От 7,4 до 7,8 | 7,7 |
| 8 | Стерильность | Вакцина должна быть стерильной, не должна содержать бактерий и грибов | Стерильна |
| 9 | Максимальная бактериальная запыленность | Вакцина не должна содержать минимум | Не выявлено |
| 10 | Абсолютная прозрачность | Вакцина должна быть истрогой | Неточечна |
| 11 | Специфическая активность (биологическая) | Вакцина должна быть специфически активной. МДЦ ₅₀ от 0,001 до 0,017 мл. Коэффициент сравнительной иммуногенности К ₅₀ ≥ 1 | МДЦ ₅₀ = 0,0019 мл К ₅₀ = 1,9 |
| 12 | Содержание глюкозы | От 0,6 до 1,0 мг/мл | 0,76 мг/мл |
| 13 | Исходный объем | Не менее номинального (0,5 мл и 0,25 мл) | Не менее 0,25 мл |
| 14 | Упаковка | Вакцина по 0,5 мл или по 0,25 мл в ампулах объемом 1,0 мл из стекла 1-го гидротехнического класса по ИСО 9187-B в пакете по 10 ампул в упаковке по применению и в упаковке ампулы при необходимости | Соответствует |
| 15 | Маркировка | В соответствии с ИД ПИ 0184-13012, ИЗМЕНЕНИЕ № 1 | Соответствует |

Серия 067 вакцины клеевого энцефалита культуральная очищенная инактивированная сорбированная соответствует требованиям ИД ПИ 0184-13012, ИЗМЕНЕНИЕ № 1

ОРИГИНАЛ

№ 069 май 2017 г.

Исполнитель: *С.В. Савин*
 Проверено: *С.В. Савин*
 Проверено: *С.В. Савин*

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ
 на продукцию, включенную в единый перечень продукции, подлежащей обязательной сертификации

№: РОСС RU ФМ08 В04681
 Срок действия с 02.02.2018 по 14.09.2018

Орган по сертификации: № 0047304
 ВА ВУ И ФА ВУ ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ ПРОДУКЦИИ ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ОКРЖИОН ЦЕНТР КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА», адрес организации: 115280, г. Москва, ул. Мясницкая, д. 4, стр. 3, пом. 1, каб. 1, адрес органа по сертификации: 115280, г. Москва, ул. Мясницкая, д. 4, стр. 3, пом. 1, каб. 1, телефон: 8(495)841-90-02

Заявитель: ООО «ФИНЦИНТИ» им. М.П. Чумакова РАН, ИНН: 7751021847, Адрес: 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института патологической анатомии, д. 8, корпус 1, телефон: 8(495)841-90-02

Исполнитель: ФГУ ВУ «ИНИЦЕНТИ» им. М.П. Чумакова РАН, ИНН: 7751021847, 108819, г. Москва, поселение Московский, поселок Института патологической анатомии, д. 8, корпус 1, Россия

ПРОДУКЦИЯ: *Исходительное средство: Класс-Э-Вакс (Вакцина клеевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная), упаковка для внутримышечного введения 0,25 мл/доза, ампулы 0,25 мл (10) и 0,5 мл/доза, ампулы 0,5 мл (10) в пакете картонном (для лечебно-профилактических и санитарно-профилактических учреждений)*
 Р/М № ПЛ-001584 от 15.03.2012 (дата замены 16.03.2017), сериями выпуска

КОД ОК: ОК 034.2014 (КЕКС 2008) (ОКПД) 21.20.21.125 КОД ТН ВЭД

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПЛ-001584-160317

СЕРТИФИКАТ ВЫДАН НА ОСНОВАНИИ паспорта № 84 от 11.10.2017, протокол испытаний № 611ДК-05/17 от 15.01.2018 ФГУ ВУ ИМЦЭА/ОСП Роспотребнадзора (Красноярский филиал), аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ61, № 56892К-1/17 от 09.01.2018 ИД ФГУ «ИМЦЭА/ОСП» ФС по надзору и сфере здравоохранения (Московская лаборатория контроля качества лекарственных средств), аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ55, Сертификат соответствия системы менеджмента качества в Системе добровольной сертификации ГОСТ Р ИСО 9001, № ИФ99-010061, срок действия с 24.11.2017 г. до 15.09.2018 г., ООО «Окржон центр контроля качества», 101062, г. Москва, Бульварный переулок, д. 10, стр. 1

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Сертификат выдан на основании паспорта № 84 от 11.10.2017, протокол испытаний № 611ДК-05/17 от 15.01.2018 ФГУ ВУ ИМЦЭА/ОСП Роспотребнадзора (Красноярский филиал), аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ61, № 56892К-1/17 от 09.01.2018 ИД ФГУ «ИМЦЭА/ОСП» ФС по надзору и сфере здравоохранения (Московская лаборатория контроля качества лекарственных средств), аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ55, Сертификат соответствия системы менеджмента качества в Системе добровольной сертификации ГОСТ Р ИСО 9001, № ИФ99-010061, срок действия с 24.11.2017 г. до 15.09.2018 г., ООО «Окржон центр контроля качества», 101062, г. Москва, Бульварный переулок, д. 10, стр. 1

Директор И.С. Гусев
 Заместитель руководителя органа по сертификации
 Лашери (эксперт)

КОПИЯ
 Гусев И.С.
 14.09.2018