

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Анатоксин столбнячный	ФС.3.3.1.0007.15
адсорбированный	Взамен ГФ X ст. 64,
(АС-анатоксин)	ФС 42-3359-95

Настоящая фармакопейная статья распространяется на иммунобиологический лекарственный препарат анатоксин столбнячный адсорбированный (АС-анатоксин), который представляет собой столбнячный анатоксин, полученный из столбнячного экзотоксина путем обезвреживания формальдегидом при нагревании, очищенный и адсорбированный на алюминия гидроксиде или другом разрешенном к применению минеральном сорбенте. АС-анатоксин предназначен для специфической профилактики столбняка.

ПРОИЗВОДСТВО

Все этапы производства АС-анатоксина должны быть валидированы с целью подтверждения установленных требований и должны гарантировать безопасность его применения.

При производстве столбнячного анатоксина используют штаммы/штамм *Clostridium tetani*, полученные и депонированные в Государственной коллекции. Микробные клетки культивируют на жидких питательных средах, обеспечивающих высокую продукцию столбнячного токсина. Методы культивирования должны гарантировать сохранение свойств штаммов и предотвращать их контаминацию. Токсинсодержащую культуральную жидкость, освобожденную от микробных клеток и продуктов их распада, проверяют на стерильность, рН и содержание токсина. Для производства столбнячного анатоксина используют культуральную среду с

активностью токсина не ниже $15 L^{+}/_{100}$ в 1 мл. Детоксикация столбнячного токсина должна обеспечивать сохранение антигенной активности анатоксина и гарантировать его безопасность: отсутствие остаточной токсичности (специфическая безопасность) и реверсии токсических свойств.

Определение специфической безопасности столбнячного анатоксина. Испытание проводят на 5 морских свинках массой 250–350 г, которым вводят подкожно 1500 Lf (суммарно в бок и внутреннюю поверхность верхней трети бедра) столбнячного анатоксина. В течение 21 сут наблюдения у животных не должно наблюдаться признаков столбняка (ригидность лапки, искривление позвоночника или сочетание указанных признаков) и потери массы тела. Если наблюдается гибель более 1 животного по причине, не связанной со специфической интоксикацией, испытание повторяют. Если при повторном испытании устанавливают гибель более 1 животного, столбнячный анатоксин испытание не проходит.

Реверсия токсичности столбнячного анатоксина. Готовят раствор, содержащий столбнячный анатоксин и консервант (при его наличии) в 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрации, принятой для готового продукта. Полученную смесь делят на 2 части и выдерживают в течение 42 сут: первую – при температуре (37 ± 1) °С, вторую – при температуре от 2 до 8 °С. Каждый образец вводят подкожно 5 морским свинкам массой 250 – 350 г в объеме 5 мл (по 2,5 мл в оба бока). Наличие признаков столбняка в течение 21 сут наблюдения за животными свидетельствует о присутствии в пробе столбнячного токсина.

Для характеристики очищенного столбнячного анатоксина определяют его рН, специфическую (антигенную) активность, содержание общего и белкового азота, антигенную чистоту (удельную активность).

Столбнячный анатоксин должен быть очищен от примесей, вызывающих побочные реакции при введении человеку.

Для производства АС-анатоксина можно использовать только стерильный и безопасный столбнячный анатоксин со специфической

(антигенной) активностью не ниже 200 ЕС/Lf в 1 мл и антигенной чистотой не менее 1000 ЕС (или Lf) на мг белкового азота.

Показатели, которые влияют на качество, но не могут быть определены в конечном продукте, должны быть проверены на промежуточных стадиях производства, что должно быть отражено в нормативной документации.

Прививочная доза (0,5 мл) содержит 10 ЕС столбнячного анатоксина. В состав лекарственного средства может входить антимикробный консервант.

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Опалесцирующая жидкость белого цвета, которая может иметь сероватый или желтоватый оттенок. При отстаивании разделяется на рыхлый осадок белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, легко диспергирующийся при встряхивании, и прозрачную бесцветную надосадочную жидкость. Испытания проводят визуально в проходящем свете.

Подлинность. Должен обладать специфической (иммуногенной) активностью, обеспечивая защиту от действия столбнячного токсина (раздел «Специфическая активность»). В нормативной документации производителя могут быть указаны альтернативные методы, подтверждающие наличие в лекарственном средстве столбнячного анатоксина, обладающего антигенной активностью.

Механические включения. Видимые механические включения должны соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

pH. Значения pH указывают в нормативной документации. Испытания проводят потенциометрическим методом с неразведенным АС-анатоксином в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Размер частиц (дисперсность). Препарат АС-анатоксина, диспергированный путем встряхивания, должен свободно проходить в шприц через иглу № 0840, если нет других указаний в нормативной документации.

Определение проводят в соответствии с ОФС «Инъекционные лекарственные формы. Лекарственные средства для парентерального применения».

Время седиментационной устойчивости. После встряхивания и получения гомогенной взвеси не должно наблюдаться полного расслаивания в течение не менее 1 мин, если нет других указаний в нормативной документации. Определение проводят в соответствии с ОФС «Инъекционные лекарственные формы. Лекарственные средства для парентерального применения».

Стерильность. Должен быть стерильным. Испытания проводят методами прямого посева или мембранной фильтрации в соответствии с ОФС «Стерильность». Для контроля используют тиогликолевую среду. Посевы инкубируют при температуре 30 – 35 и 20 – 25 °С.

Аномальная токсичность. Должен быть нетоксичным. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Белым мышам препарат вводят внутрибрюшинно по 1 мл, морским свинкам – подкожно по 5 мл (по 2,5 мл в оба бока). За животными наблюдают 7 сут. В течение указанного времени не должны наблюдаться гибель животных и потеря массы тела.

Специфическая безопасность. Должен быть безопасным при подкожном введении 5 морским свинкам массой (300 ± 50) г 10 прививочных доз для человека (по 2,5 мл в бок и бедро). Срок наблюдения 21 сут. В течение указанного времени все животные должны оставаться живыми, без симптомов столбняка и потери массы тела. В случае гибели 1 животного или потери массы тела хотя бы одним из животных от неспецифических причин испытание повторяют. Если при повторном испытании установлена гибель более 1 животного, лекарственный препарат считают не соответствующим требованиям.

Специфическая (иммуногенная) активность. Прививочная доза (0,5 мл) для человека должна обладать активностью не ниже 40 МЕ. Определение проводят в соответствии с ОФС «Иммуногенность адсорбированного

столбнячного анатоксина».

Полнота сорбции. В 1 мл надосадочной жидкости АС-анатоксина содержание неадсорбированного столбнячного анатоксина не должно превышать 0,1 ЕС, если нет иных указаний в нормативной документации производителя. Полноту сорбции определяют путем индикации антигена в надосадочной жидкости с помощью реакции анитоксинсвязывания в соответствии с ОФС «Определение содержания столбнячного анатоксина в реакции анитоксинсвязывания», если нет иных указаний в нормативной документации.

Формальдегид. Не более 200 мкг/мл. Определение проводят колориметрическим методом в соответствии с ОФС «Количественное определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах».

Производственные штаммы микроорганизмов. Раздел должен содержать следующую информацию: наименование штаммов; место их депонирования; допустимое количество пассажей (при необходимости) и методику их проведения с указанием субстрата культивирования; при необходимости – дополнительные к паспортным данным требования к характеристикам штаммов.

Консерванты. Концентрация консерванта не должна быть ниже минимально эффективной и не должна превышать указанную на упаковке более чем на 15 %. В качестве консерванта используется тиомерсал. Определение проводят в соответствии с ОФС «Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах». Не рекомендуется использование консервантов при производстве лекарственных препаратов, выпускаемых в однодозовой расфасовке.

Сорбенты. Алюминия гидроксид. Не более 1,1 мг/мл алюминия(III), если в нормативной документации нет иных указаний. Определение проводят комплексонометрическим методом в соответствии с ОФС «. Определение ионов алюминия в сорбированных иммунобиологических

лекарственных препаратах».

Извлекаемый объем. Не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

Упаковка и маркировка. В соответствии с ОФС «Имунобиологические лекарственные препараты». На первичную упаковку наносят дополнительное указание «Встряхивать!». На вторичную упаковку наносят дополнительные указания «Перед употреблением встряхивать», «Замораживание не допускается».

Транспортирование и хранение. При температуре от 2 до 8 °С.