

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Вакцина туберкулезная БЦЖ

ФС.3.3.1.0018.15

живая

Взамен ГФ X, ст.716,

ФС 42-3558-98,

ФС 42-3559-98

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину туберкулезную БЦЖ живую, которая состоит из микобактерий вакцинного штамма *Mycobacterium bovis*, субштамм *BCG-1 (Russia)*, лиофилизированных в 1,5 % растворе стабилизатора – натрия глутамата моногидрат. Развивающийся в ответ на вакцинацию туберкулезной вакциной клеточный иммунный ответ в значительной степени зависит от активности макрофагов, в которых бактерии штамма БЦЖ размножаются. Механизм защиты заключается в ограничении распространения микобактерий туберкулеза из очага инфекции, что обусловлено формированием иммунологической памяти Т-лимфоцитов, выработка которых индуцирована первичной инфекцией вследствие БЦЖ-вакцинации.

Препарат предназначен для специфической профилактики туберкулеза.

ПРОИЗВОДСТВО

Все этапы производства вакцины должны осуществляться с соблюдением установленных требований организации производства и контроля качества лекарственного препарата, гарантирующих качество и безопасность для человека, обеспечивающих специфическую безопасность препарата, исключающих контаминацию чужеродными агентами. Работа должна проводиться в помещениях, оборудованных автономной приточно-вытяжной вентиляцией. Питательные среды перед посевом микобактерий

должны быть проверены на стерильность. Вакцину на всех стадиях производства контролируют на отсутствие посторонней микрофлоры.

Технологический процесс на всех стадиях производства и хранения должен обеспечивать защиту от прямого воздействия света и ультрафиолетового излучения.

Производство вакцины должно осуществляться клинически здоровым персоналом, не связанным с работой с другими инфекционными агентами. Персонал не должен иметь риск туберкулезного инфицирования и должен проходить плановое периодическое обследование на отсутствие туберкулеза.

Количество микробных клеток БЦЖ и натрия глутамата моногидрата в дозе указывают в нормативной документации. Вакцину выпускают в комплекте с растворителем – 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций.

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Пористая масса, порошкообразная или в виде тонкой ажурной таблетки белого или светло-желтого цвета, легко отделяющаяся от дна ампулы (флакона), гигроскопична.

Подлинность. При микроскопии мазков, окрашенных по Цилю-Нильсену, должны определяться окрашенные в красный цвет (кислотоустойчивые) тонкие, прямые или слегка изогнутые палочки длиной 1–4 мкм и шириной 0,3–0,5 мкм, часто с небольшими вздутиями на концах, не образующие спор и капсул. При посеве вакцины на плотную среду Левенштейна-Йенсена через 28–30 сут инкубации при температуре (37±1) °С на поверхности среды должны вырастать характерные шероховатые плотные колонии от 0,5 до 8,0 мм в диаметре желтоватого цвета с тонкими неровными краями. Подлинность может быть подтверждена валидированным молекулярно-биологическим методом.

Время восстановления препарата. Не более 1 мин после добавления в ампулу (флакон) прилагаемого растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида) с образованием грубодисперсной гомогенной суспензии.

Допускается наличие хлопьев, которые должны разбиваться при 2–4-кратном перемешивании с помощью шприца или пипетки.

Прозрачность и цветность раствора. Растворенная вакцина должна иметь вид грубодисперсной суспензии белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, без посторонних включений. Определение проводят визуально.

Общее содержание бактерий. Показатель оптической плотности должен быть в пределах от 0,30 до 0,40, что соответствует 1,0 мг/мл микробных клеток БЦЖ. Испытания проводят фотометрическим методом при длине волны ($490 \pm 3,0$) нм в кювете с толщиной слоя 5 мм. В качестве контрольной пробы используют 0,9 % раствор натрия хлорида.

Вакцину разводят растворителем до содержания 1 мг/мл клеток БЦЖ. Проводят испытания не менее 10 образцов параллельно со стандартным образцом (СО) вакцины БЦЖ по методике, изложенной в нормативной документации.

Дисперсность. Показатель дисперсности должен быть не ниже 1,5. Испытания проводят фотометрическим методом (одновременно с определением общего содержания бактерий) по методике, изложенной в нормативной документации. Если по результатам анализа не более чем в 1 образце показатель дисперсности ниже 1,5, испытание проводят на 10 дополнительных образцах. При повторном испытании не допускается наличие образцов с показателем дисперсности ниже 1,5.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Не более 5,0 %. Испытание проводят гравиметрическим методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» или методом титрования с реактивом К.Фишера в соответствии с ОФС «Определение воды».

Герметичность. Ампулы/флаконы должны быть герметичны. Определение проводят только в ампулах/флаконах укупоренных под вакуумом.

Газовая среда в ампулах/флаконах с препаратом должна давать бледно-голубое или розово-голубое свечение (10 Па - 1000 Па) при возбуждении газовой среды высокочастотным электрическим полем (20 - 50 кГц при напряжении 15-20 кВ).

Отсутствие посторонних бактерий и грибов. Посторонняя микрофлора (бактерии, грибы) должна отсутствовать за исключением микобактерий БЦЖ. Определение проводят методом прямого посева в соответствии с ОФС «Стерильность».

Аномальная токсичность. Вакцина должна быть нетоксична. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность».

Специфическая безопасность. Вакцина не должна содержать вирулентных микобактерий. Испытание проводят на морских свинках одного пола массой от 250 до 350 г, не получающих какое-либо лечение или диету с антибиотиками, способную повлиять на результаты теста (вводимая тест-доза 5 мг вакцины в 1 мл растворителя):

1) двум морским свинкам вводят вакцину под кожу внутренней поверхности бедра (наблюдают за животными не менее 12 нед). Животные должны оставаться здоровыми. По истечении срока наблюдения животных умерщвляют. При макроскопическом и, при необходимости, микроскопическом исследовании внутренних органов не должно быть признаков туберкулезной инфекции. При обнаружении признаков туберкулеза серию бракуют, выпуск последующих серий вакцины прекращают, а все имеющиеся запасы вакцины хранят до выявления причин случившегося.

При гибели до окончания срока наблюдения одной морской свинки, если у нее нет признаков туберкулезной инфекции, испытания повторяют.

2) шести морским свинкам вводят вакцину подкожно или внутримышечно (наблюдают в течение 6 недель; к концу срока наблюдения должны оставаться живыми не менее 5 животных). В конце периода наблюдения животных умерщвляют. При макроскопическом и, при

необходимости, микроскопическом исследовании внутренних органов не должно быть признаков туберкулезной инфекции. При обнаружении признаков туберкулеза хотя бы у одного животного, серию бракуют, выпуск последующих серий вакцины прекращают, а все имеющиеся запасы вакцины хранят до выявления причин случившегося.

Животных, павших до окончания срока наблюдения вскрывают и исследуют, как описано выше. При гибели одной морской свинки без признаков туберкулезной инфекции тест считается завершенным, а препарат – специфически безопасным. При гибели двух животных испытания повторяют.

Специфическая активность. Оценивают по показателю жизнеспособности – числу жизнеспособных клеток БЦЖ в 1 мг вакцины. Верхнюю и нижнюю границы показателя указывают в нормативной документации. Применяют метод посева вакцины на плотную питательную среду Левенштейна-Иенсена. Посев проводят параллельно с СО или с референс-препаратом.

Термостабильность. При хранении вакцины в течение 4 недель при температуре (37 ± 1) °С число жизнеспособных микробных клеток в 1,0 мг вакцины должно составлять не менее 25 % от их исходного числа, которое определяют в образцах, хранившихся при температуре от 2 до 8 °С. Испытанию подлежит каждая 5 серия препарата.

Производственный штамм. Производство вакцины основано на системе посевного материала. Посевной материал (серия) – лиофилизат субштамма *M. bovis BCG-1(Russia)* из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов, Россия (ГКПМ № 700001). Очередная посевная серия вакцинного штамма БЦЖ-1 должна быть изготовлена из наиболее ранней серии (первичной или вторичной посевной серии). Посевную серию готовят в объеме, обеспечивающем производство вакцины в течение не менее 10 лет, и хранят при температуре не выше минус 18 °С.

Общее число пассажей для приготовления посевной и коммерческой серии не должно превышать 12.

Посевной материал (серия) должен быть идентифицирован как *M.bovis*, субштамм *BCG-1 (Russia)* микробиологическими методами и подходящим молекулярно-биологическим методом.

Содержит не менее 10 млн жизнеспособных клеток БЦЖ в 1 мг; не должен содержать вирулентных микобактерий туберкулеза. Определение проводится по разделу «Специфическая безопасность». Контроль проводится на 10 морских свинках в течение 12 недель, к концу этого срока должны оставаться живыми не менее 90 % животных. Не должен содержать посторонней микрофлоры; обладать высоким защитным действием, которое должно быть подтверждено в экспериментах на морских свинках путем сравнения с предыдущей серией посевного материала; вызывать минимальное число неблагоприятных реакций у привитых детей (но не более 0,06 % лимфаденитов после вакцинации). Определяется при ежегодном мониторинге поствакцинальных осложнений.

Упаковка и маркировка. В соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты».

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