ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 55765— 2013

Средства лекарственные для ветеринарного применения

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСНОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ КРОЛИКОВ ТКАНЕВЫЕ ИНАКТИВИРОВАННЫЕ

Технические условия

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 454 «Охрана жизни и здоровья животных и ветеринарно-санитарная безопасность продуктов животного происхождения и кормов»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 ноября 2013 г. № 1528-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в годовом (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2015

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Средства лекарственные для ветеринарного применения

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСНОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ КРОЛИКОВ ТКАНЕВЫЕ ИНАКТИВИРОВАННЫЕ

Технические условия

Biological medicine remedies for veterinary use.
Vaccines against a virus hemorrhagic disease of rabbits tissue inactivated. Specifications

Дата введения — 2015—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на тканевые инактивированные вакцины против вирусной геморрагической болезни кроликов (далее — вакцины), предназначенные для профилактической иммунизации восприимчивых к геморрагической болезни животных.

Примечания

1 Вакцины представляют собой инактивированную суспензию печени кроликов, инфицированных вирусом геморрагической болезни кроликов с адъювантом.

2 В состав вакцин могут входить различные штаммы вируса геморрагической болезни кроликов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 12.0.004—90 Система стандартов безопасности труда. Организация обучения безопасности труда. Общие положения

ГОСТ 12.1.004—91 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования

ГОСТ 12.1.005—88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны

ГОСТ 12.1.008—76 Система стандартов безопасности труда. Биологическая безопасность. Общие требования

ГОСТ 12.2.003—91 Система стандартов безопасности труда. Оборудование производственное. Общие требования безопасности

ГОСТ 12.3.002—75 Система стандартов безопасности труда. Процессы производственные. Общие требования безопасности

ГОСТ 12.4.011—89 Система стандартов безопасности труда. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация

ГОСТ 17.2.3.02—78 Охрана природы. Атмосфера. Правила установления допустимых выбросов вредных веществ промышленными предприятиями

ГОСТ 4328—77 Реактивы. Натрия гидроокись. Технические условия

ГОСТ ISO 7218—2011 Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Общие требования и рекомендации по микробиологическим исследованиям

ГОСТ 9142—90 Ящики из гофрированного картона. Общие технические условия

ГОСТ 12301—2006 Коробки из картона, бумаги и комбинированных материалов. Общие технические условия

Издание официальное

ГОСТ 12303—80 Пачки из картона, бумаги и комбинированных материалов. Общие технические условия

ГОСТ 14192—96 Маркировка грузов

ГОСТ ИСО/МЭК 17025—2009 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий

ГОСТ 18300—87 Спирт этиловый ректификованный. Технические условия

ГОСТ 19569—89 Стерилизаторы паровые медицинские. Общие технические требования и методы испытания

ГОСТ 22967—90 Шприцы медицинские инъекционные многократного применения. Общие технические требования и методы испытаний

ГОСТ 25377—82 Иглы инъекционные многократного применения. Технические условия

ГОСТ 28085—2013 Средства лекарственные биологические для ветеринарного применения. Метод бактериологического контроля стерильности

ГОСТ 29230—91 (ИСО 835-4—81) Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 4. Пипетки выдувные

ГОСТ ISO 7864—2011 Иглы инъекционные однократного применения стерильные

ГОСТ ISO 7886-1—2011 Шприцы инъекционные однократного применения стерильные. Часть 1. Шприцы для ручного использования

ГОСТ Р 51314—99 Колпачки алюминиевые и комбинированные для укупорки лекарственных средств. Общие технические условия

ГОСТ Р 52683—2006 Средства лекарственные для ветеринарного применения. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение

ГОСТ Р 52684—2006 Средства лекарственные для ветеринарного применения. Правила приемки, методы отбора проб

ГОСТ Р 54063—2010 Средства лекарственные для ветеринарного применения. Методы определения безвредности

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если изменен ссылочный стандарт, на который дата датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1

вакцина инактивированная: Иммунобиологический препарат, получаемый из инактивированных вакцинных штаммов микроорганизмов, возбудителей болезней животных и человека.

[ГОСТ Р 55283—2012, пункт 3.1]

3.2 **вакцинация:** Применение вакцины для предупреждения инфекционной болезни.

3.3 **штамм (вакцинный):** Генетически однородная популяция микроорганизмов с постоянными, наследственно закрепленными свойствами.

3.4 **серия вакцины:** Определенное количество вакцины, изготовленной за один технологический цикл и оформленной документом о качестве.

3.5 **безвредность (вакцины):** Отсутствие вредных для организма последствий местного и общего характера после введения вакцины.

3.6

доза лекарственного средства для ветеринарного применения: Определенное количество лекарственного средства для ветеринарного применения, вводимого в организм животного.
[ГОСТ Р 52682—2006, статья 21]

3.7

летальная доза лекарственного средства для ветеринарного применения: Количество лекарственного средства для ветеринарного применения, приводящее животное, для лечения которого данное средство предназначено, к летальному исходу.
[ГОСТ Р 52682—2006, статья 22]

3.8 **иммуногенность (вакцины):** Способность вакцины вызывать у вакцинированных особей формирование состояния невосприимчивости к инфекционной болезни.

3.9 **реакция гемагглютинации;** РГА: Методика количественного и качественного определения вируса, основанная на способности некоторых вирусов агглютинировать эритроциты определенного вида животного или человека.

3.10 **документ о качестве:** Документ, подтверждающий соответствие качества вакцины требованиям стандарта.

4 Технические требования

4.1 Вакцины должны соответствовать требованиям настоящего стандарта и изготавливаться в соответствии с технологическими регламентами производства.

4.2 Вакцины по физико-химическим и иммунобиологическим свойствам должны соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Наименование показателя	Характеристика и норма
Внешний вид и цвет	Суспензия серо-коричневого или светло-розового цвета с рыхлым осадком, образующимся на дне флакона при хранении, который легко разбивается при взбалтывании в гомогенную взвесь
Наличие посторонней примеси, изменение цвета, нарушение целостности ампул (флаконов)	Не допускается
Водородный показатель, ед. pH	7,2—7,8
Стерильность	Должны быть стерильными
Антигенная активность, титр $\log_2$, не менее	7,0
Безвредность в тест-дозе 3,0 $см^3$	Должны быть безвредными
Иммуногенная активность	Должны быть иммуногенными

4.3 Упаковка и маркировка

4.3.1 Вакцину расфасовывают по 1—5 $см^3$ в стерильные ампулы или по 2—20 $см^3$ в стерильные флаконы соответствующей вместимости. Ампулы запаивают, а флаконы укупоривают стерильными резиновыми пробками и обжимают алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314.

4.3.2 На ампулы (флаконы) с вакциной наклеивают этикетку с указанием:
- наименования организации-производителя и ее адреса;
- наименования вакцины;
- количества доз вакцины в ампуле (флаконе);
- номера серии;
- даты выпуска (месяца и года);
- срока годности (месяца и года);
- условий хранения;
- надписи: «Для ветеринарного применения».

На этикетку может быть нанесена дополнительная информация.

4.3.3 Ампулы (флаконы) с вакциной упаковывают в картонные коробки по ГОСТ 12301 или картонные пачки по ГОСТ 12303 или блистеры из полистирола с наличием гнезд или перегородок, обеспечивающих их неподвижность и целостность. В каждую коробку (пачку) вкладывают инструкцию по применению.

4.3.4 На коробку (пачку) с вакциной наклеивают этикетку с указанием:

- наименования вакцины;
- лекарственной формы;
- наименования организации-производителя, ее адреса, телефона и товарного знака;
- количества ампул (флаконов) в коробке (пачке);
- количества доз в ампуле (флаконе);
- номера серии;
- даты выпуска (месяца и года);
- срока годности (месяца и года);
- условий хранения;
- способа применения;
- обозначения настоящего стандарта;
- штрих-кода;
- информации о подтверждении соответствия;
- номера регистрационного удостоверения;
- надписи: «Для ветеринарного применения».

4.3.5 Коробки (пачки) с вакциной упаковывают в ящики из гофрированного картона по ГОСТ 9142 или другие аналогичные, обеспечивающие сохранность вакцины при транспортировании. Масса брутто ящика — не более 15 кг.

В каждый ящик вкладывают четыре—пять экземпляров инструкции по применению и упаковочный лист с указанием:

- наименования организации-производителя;
- наименования вакцины;
- номера серии;
- срока годности;
- количества коробок (пачек) в ящике;
- фамилии или номера упаковщика.

Примечание — Допускается не вкладывать упаковочный лист в транспортную тару.

4.3.6 На каждое грузовое место (ящик) наносят транспортную маркировку по ГОСТ 14192 с указанием манипуляционных знаков: «Хрупкое. Осторожно», «Ограничение температуры», «Верх, не кантовать».

4.3.7 Маркировка, характеризующая упакованную продукцию, должна содержать следующие данные:

- наименование организации-производителя, ее товарный знак, адрес и телефон;
- наименование вакцины;
- количество коробок (пачек) в ящике;
- номер серии;
- дату выпуска (месяц и год);
- срок годности (месяц и год);
- условия хранения и перевозки;
- надпись: «Для ветеринарного применения».

Допускается нанесение дополнительной информации в маркировку, характеризующую упакованную продукцию.

5 Требования безопасности

5.1 По биологической безопасности вакцина должна соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.008.

5.2 В процессе производства вакцин необходимо осуществлять контроль за выполнением требований обеспечения пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004.

5.3 Производственный процесс должен быть организован в соответствии с требованиями ГОСТ 12.3.002, а производственное оборудование должно соответствовать ГОСТ 12.2.003.

5.4 Обучение персонала мерам безопасности должно быть организовано в соответствии с ГОСТ 12.0.004.

5.5 Средства защиты работающих должны соответствовать требованиям ГОСТ 12.4.011.

5.6 Воздух рабочей зоны должен соответствовать требованиям ГОСТ 12.1.005.

5.7 Контроль за выбросами во внешнюю среду должен быть организован в соответствии с ГОСТ 17.2.3.02.

5.8 Утилизацию вакцин с истекшим сроком годности, серий, не выдержавших контрольных испытаний, а также флаконов с вакциной и других материалов и инструментов, оставшихся после испытаний, проводят путем автоклавирования в течение 1 ч при температуре (126 ± 2) °С и давлении 1,5 атм (151,99 кПа или 1,5 кгс/см^2) с соблюдением требований [1].

6 Правила приемки

6.1 Каждая серия вакцины должна быть принята (проверена) отделом, отвечающим за контроль качества продукции организации-производителя, согласно ГОСТ Р 52684. После проведения контроля на каждую серию вакцины оформляют документ о качестве.

6.2 В документе о качестве указывают:

- наименование организации-производителя;
- наименование вакцины;
- номер серии;
- дату изготовления (месяц и год);
- объем серии;
- результаты испытания вакцины по показателям качества и безопасности;
- срок годности (месяц и год);
- условия хранения;
- обозначение настоящего стандарта;
- номер и дату выдачи документа о качестве;
- заключение и подпись уполномоченного лица, выдавшего документ о качестве.

6.3 Для контроля качества и безопасности вакцины от каждой серии отбирают выборку по ГОСТ Р 52684 в количестве 40 ампул (флаконов). 20 ампул (флаконов) с вакциной используют для проведения испытания по показателям качества, указанным в таблице 1, а 20 ампул (флаконов) направляют в архив отдела, отвечающего за контроль качества продукции организации-производителя. Пробы вакцины для хранения в архиве направляют после проверки качества. Вакцину хранят в архиве в течение срока годности.

6.4 Архивные пробы маркируют надписью «Архив», опечатывают и снабжают документом с указанием:

- наименования вакцины;
- номера серии;
- даты выпуска (месяца и года);
- даты отбора проб;
- объема серии;
- количества отобранных проб;
- должности и подписи лица, отобравшего пробы;
- срока годности (месяца и года);
- обозначения настоящего стандарта;
- срока хранения проб в архиве.

6.5 При неудовлетворительных результатах испытаний хотя бы по одному из показателей по нему проводят повторные испытания на удвоенном количестве проб образцов вакцины, взятой от той же серии и на удвоенном количестве материалов и животных. Результаты повторных испытаний считают окончательными и распространяют на всю серию.

В случае неудовлетворительных результатов повторной проверки серию вакцины считают не соответствующей требованиям настоящего стандарта, ее бракуют и уничтожают согласно 5.8.

6.6 Контроль качества вакцины, поступающей по рекламации, проводит организация-производитель, а при разногласиях в оценке качества между производителем и потребителем контроль проводит организация, уполномоченная федеральным органом исполнительной власти.

7 Методы испытания

7.1 Условия выполнения испытаний

7.1.1 Общие требования проведения микробиологического анализа и работы с микроорганизмами групп патогенности III—IV — по ГОСТ ISO 7218.

7.1.2 Общие требования к помещениям для проведения исследований — по ГОСТ ISO 7218.

7.1.3 Требования к персоналу — по ГОСТ ISO 7218, ГОСТ ИСО/МЭК 17025, [1].

К проведению испытаний допускаются квалифицированные сотрудники, имеющие опыт работы с микроорганизмами групп патогенности III—IV, изучившие методики микробиологических работ.

7.2 Определение внешнего вида, цвета, наличия посторонней примеси, нарушения целостности (наличие трещин) ампул (флаконов) проводят визуально, одновременно проверяя правильность маркировки.

7.3 Определение pH проводят в соответствии с [2] или [3] и инструкцией по эксплуатации прибора (pH-метр).

7.4 Определение стерильности

Определение стерильности проводят в соответствии с требованиями ГОСТ 28085.

7.5 Определение безвредности

Общие требования по определению безвредности — по ГОСТ Р 54063.

7.5.1 Материалы, посуда, реактивы и животные

Иглы инъекционные многократного применения по ГОСТ 25377 или ГОСТ ISO 7864.

Шприцы по ГОСТ 22967 или ГОСТ ISO 7886-1.

Стерилизатор паровой медицинский по ГОСТ 19569.

Флаконы стеклянные.

Пипетки стеклянные градуированные по ГОСТ 29230.

Спирт этиловый ректификованный по ГОСТ 18300.

Кролики старше двухмесячного возраста массой свыше 2,5 кг, не вакцинированные против геморрагической болезни кроликов.

Допускается применять другие материалы, посуду и реактивы с техническими характеристиками не хуже вышеуказанных.

7.5.2 Проведение испытания

Содержимое пяти флаконов (ампул) с вакциной объединяют, перемешивают и вводят трем кроликам внутримышечно по 3,0 $см^3$. За животными наблюдают в течение 10 сут.

7.5.3 Обработка результатов

Вакцину считают безвредной, если она не вызывает гибели или заболевания кроликов, а также изменений некротического характера на месте введения в течение срока наблюдения.

7.6 Определение антигенной активности

7.6.1 Аппаратура и материалы

Пипетки стеклянные градуированные по ГОСТ 29230.

Планшет для иммунологических реакций (с U-образным дном).

Раствор натрия хлорида изотонический 0,9 %-ный по [4].

Эритроциты человека группы 0 (I), 1 %-ная взвесь в 0,9 %-ном растворе натрия хлорида.

Натрия гидроокись по ГОСТ 4328.

Автоматические пипетки номинальной вместимостью от 0,01 до 1,0 $см^3$.

Допускается применять другую аппаратуру и материалы с техническими характеристиками не хуже вышеуказанных.

7.6.2 Проведение определения

Контроль антигенной активности проводят в реакции гемагглютинации (РГА).

Для постановки РГА готовят двукратные разведения вакцины от 1:2 до 1:4096. С этой целью во все лунки планшета одного ряда разливают 0,9 %-ный раствор натрия хлорида по 0,05 $см^3$. В первую лунку планшета вносят объем вакцины, равный 0,05 $см^3$, трехкратно пипетируют и переносят 0,05 $см^3$ во вторую лунку и т. д. Из последней лунки удаляют 0,05 $см^3$ вакцины и переносят в емкость, содержащую 2 %-ный раствор натрия гидроокиси или любого другого дезинфектанта.

После разведения вакцины во все лунки вносят по 0,05 $см^3$ 1 %-ной суспензии эритроцитов человека. Планшет встряхивают и оставляют при комнатной температуре 18 °С—20 °С. Учет реакции проводят через 60—90 мин. Контролем эритроцитов на спонтанную гемагглютинацию служат две лунки с эритроцитами и 0,9 %-ным раствором натрия хлорида (в равных объемах).

7.6.3 Обработка результатов

РГА оценивают положительно при оседании эритроцитов в виде хорошо выраженного «зонтика», а отрицательно — в виде «пуговки». За титр вируса принимают его наибольшее разведение, дающее четко выраженную агглютинацию в виде «зонтика».

7.7 Определение иммуногенной активности

7.7.1 Материалы и животные

Для проведения определения вакцин применяют оборудование и материалы по 7.4.1 со следующим дополнением:

- раствор натрия хлорида изотонический 0,9 %-ный по [4];
- вирулентный вирус геморрагической болезни кроликов с инфекционной активностью не менее $10^{3,0}$ $ЛД_{50/см^3}$ или активностью в РГА выше 1:2560.

7.7.2 Проведение определения

Из пробы вакцины, полученной по 7.5.2, отбирают 10,0 $см^3$, из которых 5,0 $см^3$ оставляют в нативном виде, а другие 5,0 $см^3$ разводят в 10 раз 0,9 %-ным раствором натрия хлорида изотонического. Неразведенной (нативной) и разведенной в 10 раз вакциной вакцинируют по четыре кролика внутримышечно в область внутренней стороны бедра по 0,5 $см^3$. Контрольную группу из пяти кроликов оставляют невакцинированными и содержат отдельно. Через 7 сут после иммунизации всех вакцинированных (восемь голов) и контрольных (пять голов) кроликов заражают внутримышечно в область бедра по 1,0 $см^3$ вирулентным вирусом геморрагической болезни кроликов в дозе 1000 $ЛД_{50}$. За животными ведут наблюдение в течение 10 сут.

7.7.3 Обработка результатов

Все кролики, вакцинированные неразведенной вакциной, должны оставаться живыми (100 %-ная защита). Не менее двух из четырех кроликов, иммунизированных вакциной в разведении 1:10, должны остаться живыми. В контрольной группе должно заболеть и погибнуть четыре из пяти животных.

Примечание — Отсутствие падежа кроликов после вакцинации нативной вакциной свидетельствует о полной инактивации вируса геморрагической болезни кроликов.

8 Хранение и транспортирование

8.1 Вакцины хранят в закрытом, сухом, темном помещении в упаковке производителя. Температура хранения вакцин — от 2 °С до 8 °С в течение срока годности.

Замораживание вакцины не допускается.

8.2 Срок годности вакцин — 18 мес с даты выпуска. Датой изготовления вакцины считают дату расфасовки. Датой выпуска вакцины считают дату подписания документа о качестве.

8.3 Вакцины транспортируют всеми видами транспорта в соответствии с ГОСТ Р 52683.

Библиография

[1]	СП 1.3.2322—2008	Безопасность работы с микроорганизмами III и IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней
[2]	Государственная фармакопея XI издание, вып. 1, с. 113	Определение pH
[3]	ФС 42-344 ВС—90	Определение концентрации водородных ионов
[4]	Государственная фармакопея X издание, с. 442	Раствор натрия хлорида 0,9 %-ный изотонический для инъекций

УДК 619:616.98:579.852.1:615.371:006.354 ОКС 11.220 ОКП 93 8470

Ключевые слова: средства лекарственные биологические для ветеринарного применения, вакцины против вирусной геморрагической болезни кроликов тканевые инактивированные, термины и определения, технические требования, требования безопасности, правила приемки, методы испытания, хранение и транспортирование

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.М. Малахова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 21.05.2015. Подписано в печать 05.06.2015. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 0,90. Тираж 34 экз. Зак. 2060.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru