ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 55275— 2012

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БЕШЕНСТВА ЖИВОТНЫХ ЖИВЫЕ

Технические условия

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2014

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 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 29 ноября 2012 г. № 1425-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 ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном 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.ru)

© Стандартинформ, 2014

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

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БЕШЕНСТВА ЖИВОТНЫХ ЖИВЫЕ

Технические условия

Live vaccine against rabies of animals. Specification

Дата введения — 2014—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на живые вакцины против бешенства животных для орального применения в виде приманок (далее — вакцины), предназначенные для профилактической иммунизации восприимчивых к бешенству животных.

Примечания

1 Живые вакцины против бешенства животных представляют собой приманку, привлекательную для диких плотоядных, в которую помещен блистер (пакетик) с суспензией аттенуированного штамма вируса бешенства, либо суспензия вируса внесена непосредственно в приманку.

2 Вакцины содержат аттенуированные фиксированные штаммы вируса бешенства 1-го серотипа.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 7864—2009 Иглы инъекционные однократного применения стерильные

ГОСТ Р ИСО 7886-1—2009 Шприцы инъекционные однократного применения стерильные. Часть 1. Шприцы для ручного использования.

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

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 2603—79 Ацетон. Технические условия

Издание официальное

ГОСТ 8074—82 Микроскопы инструментальные. Типы, основные параметры и размеры. Технические требования.

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

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

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

ГОСТ 14192—96 Маркировка грузов

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

ГОСТ 25336—82Е Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры

ГОСТ 25377—82 Иглы инъекционные многократного применения. Технические условия

ГОСТ 29230—91 Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 4. Пипетки выдувные

ГОСТ 31926—2013 Средства лекарственные для ветеринарного применения. Методы определения безвредности

ГОСТ 31929—2013 Средства лекарственные для ветеринарного применения. Правила приемки, методы отбора проб

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 заменен ссылочный стандарт, на который дана 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 **живая вакцина:** Иммунобиологический препарат, получаемый из живых ослабленных аттенуированных штаммов микроорганизмов, возбудителей болезней животных и человека.

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

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

3.4 **инфекционная активность на мышах:** Способность вакцинного штамма вызывать заболевание и гибель мышей при внутримозговом введении, выражающаяся в летальных дозах.

3.5 **инфекционная активность в культуре клеток:** Способность вакцинного штамма вызывать специфические изменения в культуре клеток, выражающаяся в культуральных клеточных инфекционных дозах.

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

3.7

доза лекарственного средства для ветеринарного применения: Определенное количество лекарственного средства для ветеринарного применения, вводимого в организм животного.

[ГОСТ Р 52682—2006, раздел 2, статья 21]

3.8

летальная доза лекарственного средства для ветеринарного применения: Количество лекарственного средства для ветеринарного применения, приводящее животное к летальному исходу.

[ГОСТ Р 52682—2006, раздел 2, статья 22]

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

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 биологическим свойствам должны соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Наименование показателя	Характеристика и нормы
Внешний вид и цвет	Приманка-брикет от светло-коричневого до темно-коричневого цвета
Запах	Специфический привлекательный для плотоядных
Инфекционная активность: на мышах, не менее в культуре клеток ВНК-21, не менее для вакцины из штамма ТС-80 в культуре клеток ВНК-21, не менее	 $10^{6,0}$ $ЛД_{50}/см^3$ $10^{6,0}$ $ККИД_{50}/см^3$ $10^{4,0}$ $ККИД_{50}/см^3$
Безвредность	Должна быть безвредной
Примечание — ЛД — летальная доза; ККИД — культуральная клеточная инфекционная доза.	

4.3 Упаковка и маркировка

4.3.1 Вакцину расфасовывают в блистеры (полимерные пакеты и др.), которые помещают в приманку-брикет, либо вносят непосредственно в приманку.

4.3.2 Приманки-брикеты упаковывают в картонные коробки по ГОСТ 12301 или пачки по ГОСТ 12303 с наличием перегородок. В каждую коробку (пачку) вкладывают инструкцию по применению.

Допускается использовать другие виды упаковки, обеспечивающие сохранность, качество, неподвижность и целостность вакцин при транспортировании и хранении в течение всего срока годности.

4.3.3 На коробку с вакциной наклеивают этикетку с указанием:

- наименования вакцины;
- наименования организации-производителя, адреса, телефона и товарного знака;
- номера серии;
- даты выпуска (месяца и года);
- срока годности (месяца и года);
- номера регистрационного удостоверения;
- штрих-кода;
- знака соответствия;
- способа применения;
- количества доз в коробке (пачке);
- формы выпуска;
- условий отпуска;
- условий хранения;
- надписи: «Для ветеринарного применения».

4.3.4 Коробки с вакциной упаковывают в ящики из гофрированного картона по ГОСТ 9142 или другие аналогичные, обеспечивающие сохранность вакцины при транспортировании. Масса брутто ящика — не более 20 кг.

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

- наименования и адреса организации-производителя;
- наименования вакцины;
- номера серии;

- даты выпуска;
- срока годности;
- количества коробок (пачек) в ящике;
- условий хранения;
- фамилии или номера упаковщика.

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

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

- наименование организации-производителя, ее товарный знак, адрес и телефон;
- наименование вакцины и количество коробок (пачек) в ящике;
- номер серии;
- дату выпуска;
- срок годности (месяц и год);
- условия хранения и перевозки;
- массу нетто;
- 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 осуществляют 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 и серий, не выдержавших контрольных испытаний, оставшихся после испытаний, проводят путем кипячения в течение 30 мин или автоклавирования в течение 15 мин при давлении (0,11 ± 0,2) МПа 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 31929. 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;
- срок годности (месяц и год);
- условия хранения;
- обозначение стандарта;
- номер и дату выдачи документа о качестве;
- заключение и подпись уполномоченного лица, выдавшего документ о качестве.

6.3 Для контроля качества вакцины от каждой серии отбирают выборку в количестве 80 приманок-брикетов. 40 приманок-брикетов используют для проведения испытания по показателям качества,

указанным в таблице 1, а 40 приманок-брикетов направляют в архив отдела, отвечающего за контроль качества продукции организации-производителя.

Архивные образцы хранят в архиве в течение срока годности согласно разделу 8.

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

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

6.5 При неудовлетворительных результатах испытаний хотя бы по одному из показателей по нему проводят повторные испытания на удвоенном количестве 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 Определение внешнего вида, цвета, запаха

Для определения внешнего вида, цвета брикеты-приманки просматривают визуально, запах определяют органолептически.

7.2 Определение инфекционной активности

Определение инфекционной активности вакцины проводят путем титрования вакцинного вируса в культуре клеток или на белых мышах.

7.2.1 Определение инфекционной активности вакцин на белых мышах

7.2.1.1 Материалы и реактивы:

- мыши белые клинически здоровые массой 9—11 г;
- пипетки градуированные вместимостью 1,0—10,0 $см^3$ по ГОСТ 29230;
- пробирки стеклянные бактериологические по ГОСТ 25336;
- раствор натрия хлорида изотонический 0,9 %-ный по [2];
- шприцы инъекционные по ГОСТ 22967 или ГОСТ Р ИСО 7886-1;
- иглы инъекционные по ГОСТ 25377 или ГОСТ Р ИСО 7864.

7.2.1.2 Проведение определения

Три брикета-приманки размораживают при комнатной температуре, вынимают из них блистеры (пакеты), из которых стерильно извлекают вирусную суспензию и объединяют ее в одной емкости. Из смеси готовят последовательные десятикратные разведения от 10^{-1} до 10^{-7} на стерильном 0,9 %-ном изотоническом растворе натрия хлорида, используя для каждого разведения отдельную пипетку.

В случае если вакцина внесена непосредственно в приманку, три пробы препарата измельчают в стерильной фарфоровой ступке, отбирают 1,0 г анализируемой пробы , которую суспендируют в 9,0 $см^3$ стерильного 0,9 %-ного изотонического раствора натрия хлорида, pH 7,2—7,4, получая разведение вируса 10^{-1}, из которого готовят десятикратные разведения с 10^{-2} по 10^{-7} на стерильном 0,9 %-ном изотоническом растворе натрия хлорида.

Каждое разведение начиная с 10^{-7} (наименьшего) вводят интрацеребрально в объеме 0,03 $см^3$ белым мышам. Время наблюдения за животными 14 сут (для штамма ТС-80 — 21 сут). Специфической считается гибель мышей не ранее чем на пятые сутки после заражения с характерной клинической картиной.

7.2.1.3 Учет результатов

Подсчитывают количество погибших и выживших животных для каждого разведения. Титр вируса рассчитывают по методу Рида и Менча.

7.2.2 Определение инфекционной активности вакцин в культуре клеток

7.2.2.1 Материалы и реактивы:

- культура клеток ВНК-21;
- питательная среда ДМЕМ (модифицированная среда Игла);
- эмбриональная сыворотка крови крупного рогатого скота для культур клеток;
- планшеты полистироловые 96-луночные для культур клеток;
- CO_2-инкубатор;
- пробирки стеклянные по ГОСТ 25336;
- ацетон по ГОСТ 2603;
- пипетки вместимостью 1,0; 2,0 и 10,0 $см^3$ по ГОСТ 29230;
- пипетки автоматические с наконечниками вместимостью 0,02—0,2 $см^3$;
- раствор натрия хлорида изотонический 0,9 %-ный по [2];
- флуоресцирующий антирабический глобулин;
- люминесцентный инвертированный микроскоп по ГОСТ 8074.

7.2.2.2 Подготовка к испытанию

а) Подготовка планшет

Для проведения испытания в лунки 96-луночного планшета вносят суспензию культуры клеток в питательной среде с добавлением 10 %-ной эмбриональной сыворотки крови крупного рогатого скота в объеме 0,1 $см^3$ с концентрацией (1—2) $\times$ 10^5 клеток/$см^3$. Планшеты накрывают крышкой и помещают в CO_2-инкубатор при температуре 37 °С и 5 %-ным содержанием CO_2 на 18—24 ч. После инкубации планшеты просматривают в инвертированном микроскопе, используя для дальнейшей работы только те, в лунках которых образовался ровный монослой клеток.

б) Подготовка образцов вакцины

Три брикета размораживают при комнатной температуре, вынимают из них блистеры (пакеты), из которых стерильно извлекают вирусную суспензию и объединяют ее в одной емкости. Из смеси готовят последовательные десятикратные разведения от 10^{-1} до 10^{-7}, на питательной среде ДМЕМ, используя для каждого разведения отдельную пипетку.

Если вирусная суспензия внесена непосредственно в приманку, то три пробы препарата измельчают в стерильной фарфоровой ступке, отбирают лабораторную пробу массой 1,0 г, которую суспензируют в 9,0 $см^3$ питательной среды ДМЕМ, pH 7,2—7,4, получая разведение вируса 10^{-1}, из которого готовят десятикратные разведения с 10^{-2} по 10^{-7} на питательной среде ДМЕМ.

7.2.2.3 Проведение испытания

Из лунок планшета удаляют ростовую среду. Каждое разведение вакцины, начиная с наибольшего (10^{-7}) вносят в объеме 0,1 $см^3$ в четыре лунки планшета с образовавшимся монослоем клеток (не менее чем в четыре контрольные лунки вносят среду ДМЕМ), после чего планшеты накрывают крышкой и помещают CO_2-инкубатор при температуре 37 °С и 5 %-ным содержанием CO_2 на 48—72 ч. По окончании инкубации жидкость из лунок планшета удаляют и вносят в каждую по 0,05 $см^3$ 80 %-ного ацетона, охлажденного до минус 20 °С. Через 2—5 мин ацетон удаляют и высушивают планшеты при комнатной температуре в течение 20—30 мин.

Затем в лунки планшета вносят по 0,05 $см^3$ флуоресцирующего антирабического глобулина в рабочем разведении, приготовленном в соответствии с инструкцией по его применению, и инкубируют при температуре 37 °С в течение 30 мин. Планшеты промывают три раза 0,9 %-ным изотоническим раствором натрия хлорида и один раз дистиллированной водой, высушивают при комнатной температуре и просматривают в инвертированном люминесцентном микроскопе.

7.2.2.4 Учет и обработка результатов

За положительные принимают лунки, в которых наблюдается характерное зеленое или желтовато-зеленое свечение. В контрольных лунках специфического свечения наблюдаться не должно. Подсчитывают количество положительных и отрицательных лунок в каждом разведении. Титр вируса рассчитывают по методу Рида и Менча.

7.3 Определение безвредности

Общие требования по определению безвредности — по ГОСТ 31926.

7.3.1 Материалы и реактивы

Приманки-брикеты с вакциной.

Лисы или собаки клинически здоровые серонегативные к вирусу бешенства в возрасте от 3 мес до одного года.

7.3.2 Проведение испытания

Определение безвредности проводят на трех клинически здоровых лисах, песцах или собаках в возрасте от 3 мес до одного года, не имеющих антител к вирусу бешенства. Перед проведением испытания животных выдерживают одни сутки без кормления. Каждой особи скармливают по 10 приманок — брикетов, после чего ведут за ними наблюдение в течение 90 сут.

7.3.3 Учет результатов

Вакцина считается безвредной, если все приманки были съедены, капсулы раскусаны, а животные оставались клинически здоровыми в течение всего срока наблюдения (90 сут).

8 Хранение и транспортирование

8.1 Вакцины хранят в закрытом, сухом, темном помещении в упаковке производителя. Температура хранения вакцин от минус 10 °С до минус 20 °С (для вакцины из штамма ТС-80, внесенной непосредственно в приманку, — 2 °С—8 °С) в течение срока годности.

8.2 Срок годности вакцин — один год с даты выпуска. Датой изготовления вакцин считают дату формовки брикетов. 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, X издание, с. 442 — Раствор натрия хлорида 0,9 %-ный изотонический для инъекций

УДК 619:616.98:579.852.1:615371:006.354 ОКС 11.220 ОКП 93 8470

Ключевые слова: живая вакцина против бешенства животных, приманка, аттенуированный штамм, термины и определения, технические требования, требования безопасности, правила приемки, методы испытания, хранение и транспортирование

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *Е.В. Беспрозванная*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *Ю.В. Деменииной*

Сдано в набор 21.07.2014. Подписано в печать 22.08.2014. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усп. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 0,95. Тираж 46 экз. Зак. 3343.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru

ВВК1275-2013