

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) Біотехнології та екологічного контролю
Кафедра біотехнології і мікробіології
Освітній ступінь магістр
Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»
(код і назва)
Освітньо-професійна програма «Промислова біотехнологія»
(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри біотехнології і
мікробіології

Віктор СТАБНИКОВ

“ 30 ” жовтня 2023 року

З А В Д А Н Н Я

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

СЕРЕДІНСЬКОГО Андрія Анатолійовича

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Біотехнологія одержання вірусних вакцин для птахівництва

керівник роботи КРАСІНЬКО Вікторія Олегівна, к.т.н., доц.,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від 06 листопада 2023 року № 913-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 05.02.2024

3. Вихідні дані до роботи: напрацювання вірусу проводять в ембріонованих курячих яйцях, препарат містить три штами вірусів ND Clone30, Mass-41 серотипу QX та штам 127

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити)
РОЗДІЛ 1. Біотехнологічні методи виробництва вакцин РОЗДІЛ 2. Техніко-економічне обґрунтування виробництва продукту. РОЗДІЛ 3. Обґрунтування технологічної схеми виробництва. РОЗДІЛ 4. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків на стадіях. РОЗДІЛ 5. Специфікація обладнання. РОЗДІЛ 6. Опис технологічної схеми отримання вакцин. РОЗДІЛ 7. Контроль виробництва . РОЗДІЛ 8. Аналітична нормативна документація.

5. Перелік графічного матеріалу

Технологічна схема виробництва препарату вакцини тривалентної проти хвороби Ньюкасла, Інфекційного бронхіту курей, Синдрому зниження несучості - 2 аркуші формату А₁. Апаратурна схема виробництва препарату вакцини тривалентної проти хвороби Ньюкасла, Інфекційного бронхіту курей, Синдрому зниження несучості - 1 аркуш формату А₁.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 30 жовтня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	<i>РОЗДІЛ 1. Огляд літератури</i>	01.11.23-13.11.23р.	
2	<i>РОЗДІЛ 2. Техніко-економічне обґрунтування.</i>	13.11.23-16.11.23р.	
3	<i>РОЗДІЛ 3. Обґрунтування технологічних процесів.</i>	16.11.23-22.11.23р.	
4	<i>РОЗДІЛ 4. Специфікація обладнання отримання субстанції.</i>	22.11.23-25.11.23р.	
5	<i>РОЗДІЛ 5. Опис технологічної схеми післяферментаційного виділення і очищення субстанції.</i>	25.11.23-31.11.23р.	
6	<i>РОЗДІЛ 6. Контроль виробництва субстанції для лікарського засобу.</i>	31.11.23-04.12.23р.	
7	<i>РОЗДІЛ 7. Обґрунтування вибору технологічної схеми одержання лікарського засобу.</i>	04.12.23-11.12.23р.	
8	<i>РОЗДІЛ 8. Специфікація обладнання.</i>	11.12.23-15.12.23р.	
9	<i>РОЗДІЛ 9. Опис технологічної схеми отримання лікарського засобу.</i>	15.12.23-22.12.23р.	
10	<i>РОЗДІЛ 10. Опис лікарського засобу згідно АНД.</i>	22.12.23-30.12.23р.	
11	<i>Оформлення апаратурних та технологічних схем.</i>	31.12.23-09.01.24р.	
12	<i>Оформлення вступу та реферату.</i>	09.01.24-15.01.24р.	

Здобувач _____
(підпис)

Андрій СЕРЕДІНСЬКИЙ _____
(ім'я та прізвище)

Керівник роботи _____
(підпис)

Вікторія КРАСІНЬКО _____
(ім'я та прізвище)

Реферат

Кваліфікаційна робота присвячена вдосконаленню технології виробництва інактивованої тривалентної вакцини, яку використовують в галузі птахівництва для профілактики хвороби Ньюкасла, інфекційного бронхіту курей та синдрому зниження несучості курей.

Готовий препарат являє собою емульсію, що містить в собі інактивованій вірус штаму *ND Clone30* (НХ) $\geq 8,5 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації, штам *Mass-41* серотипу *QX* (ІБК) $\geq 6,8 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації, штам *127* (СЗН) $\geq 3 \log_2 \text{ГАО}$ до інактивації. Препарат забезпечує пожиттєвий імунітет птиці від представлених вірусів.

Розрахована потужність виробництва становить $7,75\text{м}^3$ препарату/рік. Технологічний процес складається з інкубації курячого яйця, напрацювання вірусу, збору та інактивації вірусомісного матеріалу, приготування вакцини, наповнення, закупорювання та обтиснення флаконів.

Курсовий проект викладений на 103 сторінки друкованого тексту, містить таблиць. Складається зі вступу, 8 розділів, списку використаної літератури (143 джерела) та графічної частини (3 креслення формату А1).

Ключові слова: інактивовані віруси, емульгація, хвороба Ньюкасла, інфекційний бронхіт курей, Синдром зниження несучості, тривалентна вакцина, штам *ND Clone30*, штам *Mass-41*, штам *127*, вакцина для птахівництва.

Abstract

The qualification work is devoted to the improvement of the production technology of the inactivated trivalent vaccine, which is used in the poultry industry for the prevention of Newcastle disease, infectious bronchitis of chickens and the syndrome of reduced laying hens.

The finished product is an emulsion containing an inactivated virus of strain ND Clone30 (XX) ≥ 8.5 lg EID50 before inactivation, strain Mass-41 of serotype QX (IBC) ≥ 6.8 lg EID50 before inactivation, strain 127 (C3H) $\geq 3\log_2$ GAO before inactivation. The drug provides lifelong immunity to the bird against the viruses presented.

The estimated production capacity is 7.75 m³ of the drug/year. The technological process consists of incubation of a chicken egg, development of the virus, collection and inactivation of virus-containing material, preparation of the vaccine, filling, capping and crimping of vials.

The course project is laid out on 103 pages of printed text, contains tables. It consists of an introduction, 8 chapters, a list of used literature (143 sources) and a graphic part (3 drawings in A1 format).

Key words: inactivated viruses, emulsification, Newcastle disease, infectious bronchitis of chickens, reduced laying syndrome, trivalent vaccine, strain ND Clone30, strain Mass-41, strain 127, poultry vaccine.

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ВИРОБНИЦТВА ВАКЦИН.....	10
1.1. Загальна характеристика вакцин для птахівництва	10
1.2. Класичні методи виробництва вакцин для птахівництва	14
1.3. Сучасні методи виробництва вакцин	16
1.4. Підходи до підвищення біобезпеки та імуногенності вакцин для птахів	19
1.5. Біотехнологічні особливості виробництва комбінованої вакцини проти хвороби Ньюкасла та інфекційного бронхіту	26
1.5.1. Особливості вакцини проти інфекційного бронхіту	27
1.5.2. Особливості вакцини проти НХ.....	28
1.5.3. Опис схеми виробництва комбінованої вакцини	30
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОДУКТУ	3233
2.1. Потреба у цільовому продукту на внутрішньому ринку	3233
2.2. Розрахунок річної потужності виробництва	3233
2.3. Характеристика кінцевої продукції виробництва	35
2.4. Обґрунтування форми випуску	367
РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА	45
РОЗДІЛ 4. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПО СТАДІЯХ	4950
РОЗДІЛ 5. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ	53
РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ВАКЦИНИ.....	589
РОЗДІЛ 7. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА	82
7.1. Карта контролю	822
7.2. Методи контролю кінцевого продукту	9393
7.2.1. Визначення стерильності отриманих вакцин	933
7.2.2. Визначення імуногенної ефективності	95
7.2.3. Визначення безпечності вакцини	95
7.2.4. Визначення повноти інактивації вірусу НХ, ІБК, СЗН.....	96
7.3. Методи запобігання епізоотичній ситуації.....	96
РОЗДІЛ 8. АНАЛІТИЧНА НОРМАТИВНА ДОКУМЕНТАЦІЯ	100100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	107

Список умовних скорочень:

ФСБ – фосфатно-сольовий буфер

ІБК – інфекційний бронхіт курей

НХ – ньюкаслська хвороба

СЗН – синдром зниження несучості

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

РНК – рибонуклеїнова кислота

мРНК – матрична РНК

АVMP – Avian metapneumovirus

КЕ – курячий ембріон

ВПГ – вірус простого герпесу

ВПФ(SPF) – відсутність патогенної флори

СОП(SOP) - стандартна операційна процедура

ВКЯ - відділ контролю якості

ВСТУП

Птахівництво є основним джерелом м'яса та яєць для споживання людиною в усьому світі. Однак спалахи вірусних захворювань у птахів є поширеними і становлять серйозну загрозу для галузі. Висока смертність і захворюваність, спричинені такими спалахами, можуть призвести до значних економічних втрат і негативно вплинути на глобальні ланцюги постачання продовольства.

Масова вакцинація є однією з ключових стратегій контролю та запобігання пташиним вірусним інфекціям. Розробка вакцин проти вірусних захворювань допоможе зменшити поширення цих вірусів і підвищить шанси птахів на виживання. Крім того, це оптимізує процес вакцинації на комерційних фермах і заощадить гроші для тваринницької галузі.

Оскільки кількість нових і повторних випадків вірусних захворювань у птахів зростає, потрібні стратегії для підвищення ефективності вакцин проти різних штамів вірусу [1,2]

Актуальність та завдання теми. Отримання універсальної вакцини для птахів є важливим та глобально значущим завданням з численними практичними вигодами. Ініціатива ця впливає на різноманітні аспекти збереження здоров'я птахів та загального здоров'я. Найголовніше, вакцинація птахів сприяє підтримці їхнього здоров'я та зменшенню розповсюдження інфекційних захворювань серед них. Це особливо важливо у сільському господарстві, де комерційні птахоферми можуть бути особливо вразливими перед епідеміями, які можуть призвести до серйозних фінансових втрат.

Вакцинація птахів також має визначальне значення для забезпечення безпеки харчових продуктів, оскільки інфекції серед птахів можуть передаватися людям через споживання м'яса та яєць. Крім того, важливим аспектом є захист дикої природи. Для деяких видів птахів, особливо тих, які є вразливими, важливо зберегти їхні популяції.

Іхні популяції.					ВСТУП		
Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата	Літ.	Арк.	Аркушів
Розроб.		Середінський А.А					
Перевір.		Красінко В.О.				5	103
Консультант					Кафедра БТМ 8		
Н. Контр. Н.							
Затверд.		Стабніков В.П					

Вакцинація може сприяти захисту диких птахів від інфекційних захворювань, які можуть впливати на їхні популяції і природні середовища.

Крім того, міжнародний торгівельний обмін птахами та продуктами птахівництва вимагає високого рівня безпеки від інфекційних захворювань. Вакцинація птахів є важливим елементом у контролі розповсюдження інфекцій через кордони та сприяє стабільності у цьому секторі.

Отже, отримання тривалентної вакцини для птахів виявляється актуальним і важливим завданням для захисту здоров'я птахів, підтримки галузі сільського господарства, забезпечення безпеки людей і дикої природи, а також для забезпечення стійкості міжнародного торгівельного обміну. Наукові дослідження та розробка таких вакцин дозволять забезпечити внутрішній ринок виробництва, що, в свою чергу, сприятиме подальшому вдосконаленню технологій і гарантуватиме безпеку продукції на міжнародному ринку, вирішуючи сучасні виклики у галузі ветеринарії та епідеміології.

Новизна роботи передбачає вдосконалення методики виробництва полівалентної вакцини для курей. Ця нова вакцина надає можливість забезпечити вищий рівень захисту птахів та ефективно вплинути на їхню імунну систему, запобігати та полегшувати перебіг Ньюкасельської хвороби, синдрому зниженості несучості курей та інфекційного бронхіту курей

Завдяки цьому підходу можливо вдосконалити стратегії лікування і запобігання поширенню вірусів на птахофермах. Цей крок важливий для забезпечення безпеки та продуктивності в галузі сільського господарства. До того ж вчасне впровадження такої вакцини може мати серйозний вплив на здоров'я птахів

[6, 21]

РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ВИРОБНИЦТВА ВАКЦИН

1.1. Загальна характеристика вакцин для птахівництва

Біологічні препарати такі як вакцини дозволяють набути імунітет до певного інфекційного чи злоякісного захворювання. Вакцини зазвичай містять активний інгредієнт, який містить хвороботворний патоген, і часто виготовлені з ослабленого або вбитого мікроорганізму, його токсину або одного з його поверхневих білків. Активний інгредієнт стимулює імунну відповідь, яка розпізнає та знищує мікроорганізми, асоційовані з цим активним інгредієнтом, які можуть зустрітися в майбутньому. Будь-яке захворювання домашньої птиці може негативно вплинути на продуктивність і якість яєць, безпосередньо впливаючи на репродуктивну систему або опосередковано впливаючи на здоров'я птиці. Тому вакцинація дозволить зберегти здоров'я всіх птахів.

Існує кілька можливих підходів до розробки вірусних вакцин, які в загальному вигляді можна описати так:

1. Субодиничні або поодинокі білкові, що отримують методами рекомбінантної ДНК і процесами ферментації в культурі клітин. Цей підхід може добре працювати, коли один білок може забезпечити імунітет і коли система експресії дозволяє відповідне згортання та процесинг вірусного білка [3]

2. Живі атенуїзовані вакцини. Існує кілька можливих підходів:

- а. Використання близькоспорідненого тваринного вірусу, який недостатньо пристосований для ефективної та широко розповсюдженої реплікації в організмі тварини, тому не викликає захворювання, але тим не менш провокує імунну відповідь, яка захищає від відповідного вірусу тварини.

- б. Розвиток емпірично ослабленого вірусу тварини шляхом багаторазових пасажів у культурі тканини. Атенуація зазвичай досягається шляхом накопичення ряду мутацій, які впливають на ефективне функціонування при нормальній

НУХТ БТЕК 02.01.03 КР ПЗ

Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата				
Розроб.		Середінський А.А			РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ВИРОБНИЦТВА ВАКЦИН	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Красінко В.О.					7	103
Консультант						Кафедра БТМ 10		
Н. Контр. Н.								
Затверд.		Стабніков В.П						

температурі тіла різних генів або генних продуктів, тим самим знижуючи вірулентність. Проте здатність до реплікації підтримується на достатньому рівні для стимуляції захисної імунної відповіді. Незважаючи на певні недоліки цього підходу з точки зору безпеки (наприклад, ризик реверсії), цей метод слугував основою вакцинології протягом багатьох десятиліть і добре працював для таких вірусів, як поліомієліт – пероральна поліомієлітна вакцина (ОПВ), епідемічний паротит, кір, краснуха та жовта лихоманка.

- в. Живі аттенувані вакцини, отримані шляхом маніпулювання вірусним геномом на основі знань. Є кілька прикладів вакцин-кандидатів у цій категорії, включаючи ВПГ та грип.

3. Інактивовані вакцини. Інактивовані вірусні вакцини виробляються, зазвичай, шляхом впливу хімічних або фізичних агентів, таких як формалін або β -пропіолактон, на вірулентний вірус. Це знищує його вірулентність, залишаючи при цьому імуногенні властивості. Спочатку для отримання вірусу часто використовували інфіковані джерела тварин, такі як мозок миші, але зараз для цього використовуються інфіковані культури клітин для отримання більш чистого матеріалу.

Головним недоліком інактивованих вірусних вакцин є необхідність використання великої кількості антигену для виклику адекватної відповіді антитіл. Зазвичай первинний курс вакцинації складається з двох або трьох ін'єкцій, і може знадобитися додаткові "бустерні" дози для підтримки імунітету.

Хімічна або фізична обробка, використовувана для усунення інфекційності вірусних вакцин, може впливати на їхню імуногенність, зокрема на антигени, які викликають клітинно-опосередковану імунну відповідь. Це може призводити до коротшої і менш ефективною відповіді, особливо на рівні слизової оболонки, та меншої ефективності у запобіганні проникненню вірусу.

Наприклад, формалін, який часто використовується як інактивуєчий агент, може викликати незворотні зміни в багатьох вірусних антигенах, що пояснюється консервативним підходом регуляторів та виробників вакцин.

При виробництві вакцин проти вірусів з оболонкою, таких як віруси грипу, використовують поліоксиленові ефіри для збереження глікопротеїнів та інших білків оболонки. Диференціальне центрифугування або ультрафільтрація використовуються для напівочищення глікопротеїнів перед виготовленням "розщеплених" вакцин [5]. Порівняльна характеристика різних типів вакцин наведено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1. Порівняльна характеристика різних типів вакцин

Назви вакцин	Основний механізм дії	Переваги	Недоліки	Застосування	Приклади
Живі атенуєвані	Ослаблені форми вірусу чи бактерії, які не можуть викликати захворювання, але сприяють імунній відповіді	Висока ефективність, тривалість захисту, швидка імунізація	Ризик мутацій, можливість викликати захворювання у імунокомпрометованих осіб	Загальна профілактика захворювань, актуально для великої частини вакцинаційних програм	Вакцина проти кору, вакцина проти жовтої лихоманки
Інактивовані	Вбиті частки вірусу чи бактерії, які не можуть розмножуватися	Безпечність, відсутність ризику захворювання внаслідок вакцинації	Може знадобитися більше доз для досягнення повного захисту, менш тривалий захист	Застосовується для запобігання важких захворювань, які викликають смертельні наслідки	Вакцина проти поліомієліту, вакцина проти грипу
Анатоксини	Токсини, що виробляються вірусами чи бактеріями, нейтралізовані так, щоб не викликати захворювання	Відсутність живих мікроорганізмів, добра безпека	Потрібна повторна вакцинація для підтримання ефективності, менший захист у порівнянні з живими вакцинами	Ефективна для захисту від токсинів, що виділяються мікроорганізмами	Вакцина проти дифтерії, вакцина проти правця
Рекомбінантні субодиниці	Використання лише частини генетичного матеріалу мікроорганізму	Відсутність живих мікроорганізмів, точна мішень дії	Може вимагати більшого числа доз, менший тривалий захист у порівнянні з іншими типами вакцин	Ефективна для захисту від конкретних білків чи структур, що є унікальними для патогену	Вакцина проти вірусу папіломи людини, вакцина проти гепатиту В

1.2. Класичні методи виробництва вакцин для птахівництва

Отримання атенуюваних вакцин включає процес ослаблення вірулентного (хворобливого) мікроорганізму таким чином, щоб він втрачав здатність викликати захворювання, але при цьому залишався імуногенним для сприяння розвитку імунітету. Цей метод зазвичай використовується для вакцин проти вірусів та бактерій. Деякі приклади вчених, які займалися отриманням атенуюваних вакцин для птахівництва:

Вчені, що займалися отриманням атенуюваних вакцин, використовують різні методи, проте один із найпоширеніших полягає в пропусканні хвороботворного вірусу через клітинні культури або ембріони тварин, зокрема курячі ембріони. В процесі вирощування вірусу в серії різних ембріонів кожен пасаж підвищує реплікацію вірусу в клітинах, зберігаючи при цьому його здатність реплікуватися в клітинах людини.

Отриманий атенуюваний вірус, який вже не ефективно реплікується в клітинах людини, може служити основою для вакцини. Методи, які передбачають передачу вірусу через організм людини, формують вірус, який, хоча все ще розпізнається імунною системою людини, не може відновлюватися ефективно в її клітинах. Однак існує ризик повернення вакцинного вірусу до форми, здатної викликати захворювання, через можливі мутації, що можуть виникнути під час його реплікації. Цей ризик, хоча й малий, враховується при розробці атенуюваних вакцин [13].

Слід зазначити, що мутації досить часто зустрічаються в оральній вакцині проти поліомієліту (ОПВ), живої вакцини, яку вводять ін'єкційно. Вакцинний вірус може мутувати у вірулентну форму і призводить до рідкісних випадків паралітичного поліомієліту. Захист від живої атенуюваної вакцини зазвичай перевершує захист, що забезпечує вбиту або інактивовану вакцину. Однією з альтернативних атенуюваних вакцин є урита або інактивована вакцина. Вакцини цього типу створюються шляхом інактивації патогена, як правило, при використанні тепла або хімічних речовин, таких як формальдегід і формалін [14].

Це руйнує здатність патогена до реплікації, але зберігає його «недоторканим», щоб імунна система все ще могла його розпізнати. «Інактивовані» зазвичай

використовуються, а не «вбиті» для найменування вірусних вакцин цього типу, оскільки віруси зазвичай не вважаються живими. Оскільки інактивовані патогени взагалі не можуть розмножуватися, вони не можуть повернутися до більш вірулентної форми, здатної викликати захворювання. Однак вони, як правило, забезпечують більш короткий захист, ніж живі вакцини, і, швидше за все, потрібні бустери для створення довготривалого імунітету. Вбиті або інактивовані вакцини в Рекомендованому календарі імунізації дітей США включають інактивовану вакцину проти поліомієліту та вакцину проти сезонного грипу (ін'єкційну) [15].

Живі атенуйовані вакцини складаються з живого вірусу або бактерій, які були модифіковані за допомогою процесу ослаблення (атенуації) та зниження їхньої вірулентності (здатності викликати захворювання). Ці дикі віруси чи бактерії атенуюють у лабораторії, зазвичай шляхом багаторазового культивування. Наприклад, корова вакцина, яка використовується сьогодні, була виділена від дитини, хворої на кір, в 1954 р.

Для трансформації дикого вірусу в вакцинний знадобилося майже 10 років серійних пасажів на середовищах з тканинною культурою. Жива атенуйована вакцина створює хорошу імунну відповідь (клітинну та гуморальну) і часто забезпечує довічний імунітет всього за одну або дві дози. Так роблять деякі вакцини проти вірусних захворювань, у тому числі проти кору, паротит і вітряна віспа. Оскільки ці вакцини живі, вони протипоказані людям із ослабленим імунітетом; наприклад, люди, які страждають на лейкемію або ВІЛ-інфекцією. Згасання здійснюється такими засобами:

Опромінення гамма-або ультрафіолетовими променями. Лабораторні моделі вакцин проти шистосомозу та малярії. Паразити гинуть після зараження господаря, перш ніж спричинити патологію [6]

Індуковані мутанти: мікроорганізми, культивовані *in vitro* в аномальних умовах, таких як висока/низька температура, рН та нестача поживних речовин. Приклади включають грип або поліомієліт. Ті, що виживають завдяки індукованій мутації в цих умовах, будуть невірулентними при використанні для зараження нормального господаря і таким чином не виживуть. Генетична делеція або

модифікація: видалення гена, що надає вірулентність та здатність до реплікації у нормальному господарі. Приклади включають ген *nef* у ВІЛ, необхідний реплікації, і делецію субодиниці токсину В при холері, яка робить вакцину непатогенною. Живі атенувані вакцини можуть повертатися до дикого типу та викликати патологію. Імунізація всього організму включає вплив на господаря багатьох сотень нерелевантних антигенів, необхідних захисту. Кінцевою метою є імунізація лише антигенами, необхідні стимуляції захисту [16].

[6,7].

1.3 .Сучасні методи виробництва вакцин

Незважаючи на успіх вакцинації щодо значного пом'якшення або усунення загрози захворювань, спричинених патогенами, все ще існують відомі хвороби та нові збудники, проти яких розробка успішних вакцин за своєю суттю є важкою.

ДНК або РНК вакцини. Ці вакцини здобули популярність завдяки своїй економічній ефективності, простоті розробки та виробництва, привабливому профілю біобезпеки та, у випадку ДНК, стабільності. Сучасна розробка передбачає успішне використання мРНК як захисної вакцини. Хоча на початку 1990-х років мРНК спочатку була визнана життєздатною для переносу генів *in vivo*, розробка мРНК-вакцин була розпочата набагато пізніше через властиву мРНК нестабільність порівняно з ДНК.

Ефективність мРНК-вакцин можна підвищити кількома факторами, такими як забезпечення чистоти мРНК, додаванням модифікованих нуклеозидів і зниження виявлення рецепторами вроджених імунних клітин, оптимізація кодону, введення шляхом внутрішньом'язової та внутрішньошкірної ін'єкції для зменшення деградації РНК, а також шляхом генерації термостабільної мРНК [17].

Методи інкапсуляції РНК також були досліджені для підвищення стабільності та імуногенності РНК-вакцин, як це було використано з екзосомною інкапсульованою РНК [60] і РНК-трансфікованими дендритними клітинами [61 , 62]. Після повної оптимізації РНК-вакцини можуть мати імуногенну перевагу перед ДНК-вакцинами через наявність багатьох клітинних шляхів, які активують вроджений імунітет у відповідь на чужорідну РНК [8,9].

Векторні вакцини. Для вірусних векторних вакцин вакцина вирощується в клітинах, які діють як продуценти для швидкого створення або створення вакцини за допомогою біореакторів, спеціально розроблених контейнерів, які можуть утримувати великий об'єм цих клітин. При вирощуванні до потрібної концентрації речовина, яка розриває ці клітини, дозволяє вивільнити вакцину (лікарську речовину) для подальшого виробництва [18]. Порівняльну характеристику сучасних типів вакцин наведено у табл. 1.2.

Таблиця 1.2. Порівняльна характеристика сучасних типів вакцин

Особливості	ДНК-вакцини	РНК-вакцини
Спосіб дії	Вводять фрагменти ДНК, які кодують вірусні білки.	Містять інструкції для вироблення вірусних білків на основі РНК.
Стійкість	Стабільні, оскільки ДНК менше вразлива на деструктивні фактори.	Можуть бути менш стійкими, оскільки РНК вразливіша на зовнішні впливи.
Виробництво	Вимагає введення в клітини для вироблення вірусних білків.	Підтримується в клітинах для синтезу білків.
Безпека	Зазвичай вважаються безпечними, оскільки не містять живого вірусу.	Мають тенденцію бути безпечнішими, оскільки також не містять живого вірусу.
Ефективність	Можуть бути ефективними у виклику імунної відповіді	Добре сприяють розвитку імунітету, але ефективність може варіювати.
Застосування	Використовуються для боротьби з різними вірусами у птахівництві.	Використовуються для захисту птахів від різних вірусів.

Механізм дії	Введені ДНК вказують клітинам виробляти вірусні білки, імітуючи інфекцію.	РНК містять інструкції для синтезу вірусних білків, сприймаються клітинами для імунітету.
Програмована модифікація	Можливість модифікації ДНК забезпечує гнучкість у виробництві та апгрейду вакцин.	Здатність швидко адаптуватися до нових вірусних варіантів через редагування РНК.
Витрати	Зазвичай дорожчі у виробництві через більш складний процес.	Можуть бути більш доступними у виробництві, зокрема у випадку пандемій.

Рекомбінантна ДНК-технологія

Автори Cid та Volívar наголошують, що технологія рекомбінантної ДНК наближається до можливості виробництва безпечних та ефективних білкових вакцин проти хвороб у тварин та людей. Ця процедура застосовна до більшості вірусів, оскільки їх поверхневі білки, як правило, мають імуногенну активність. Стратегії для одержання та клонування відповідних генів визначаються характеристиками вірусних геномів, такими як ДНК або РНК; їх розмір, скрученість та сегментація; а також матричні РНК, які можуть бути моноцистронними або поліцистронними. Клоновані поверхневі білки вірусів ящуру та гепатиту В перевіряються для можливого використання як практичні вакцини [11].

Дві дози клонованого вірусного білка ящуру викликали значний виробництво нейтралізуючих антитіл та забезпечили ефективний захист великої рогатої худоби та свиней від зараження вірусом. Також клоновані поверхневі білки вірусів чуми птахів, грипу, везикулярного стоматиту, сказу та простого герпесу вивчаються з метою можливого використання їх у практичних вакцинах [12]

Клонування поверхневих білків вірусів, що викликають парвовірусний гастроентерит собак, папіломи людини, інфекційний ринотрахеїт великої рогатої

худоби, лихоманку Ріфт-Валлі та параміксовірусні захворювання, також знаходить своє застосування. В області рекомбінантної ДНК та інших технологій виробництва вакцин проти вірусних захворювань знову виникає інтерес до хімічного синтезу поліпептидних вакцин.

Також ведеться біоінженерія бактеріальних вакцин, де білкові частки ентеротоксигенних кишкових паличок виробляються у штаммах *E. coli* K-12 для застосування як вакцини проти неонатальних діарейних хвороб у худоби. Застосування клонування поверхневих білків вірусів, що викликають парвовірусний гастроентерит собак, папіломи людини, інфекційний ринотрахеїт великої рогатої худоби, лихоманку Ріфт-Валлі та параміксовірусні захворювання, також є складовою частиною цієї важливої роботи [11].

Ведеться біоінженерія бактеріальних вакцин. Білкові пили ентеротоксигенних кишкових паличок продукують у штаммах *E. coli* K-12 для використання як вакцини проти неонатальних діарейних хвороб худоби. Досягнення в галузі рекомбінантної ДНК та інших полегшуючих технологій відродили інтерес до хімічного синтезу поліпептидних вакцин проти вірусних захворювань. Також ведеться біоінженерія бактеріальних вакцин. Білкові пили ентеротоксигенних кишкових паличок продукують у штаммах *E. coli* K-12 для використання як вакцини проти неонатальних діарейних хвороб худоби [22, 23,24].

1.4. Підходи до підвищення біобезпеки та імуногенності вакцин для птахів

Незважаючи на те, що вакцини представляють собою унікальні та ефективні інструменти для захисту від багатьох інфекційних захворювань, їх нестабільність ускладнює широке їх використання. Для забезпечення ефективності вакцин вимагається підтримка холодового ланцюга зберігання від моменту виробництва до пакування, транспортування та розповсюдження. Проте у країнах з низьким рівнем доходу, де недостатньо складських приміщень, важко забезпечити такий ланцюг.

Іншим методом стабілізації вакцин є видалення води, що призводить до зниження молекулярної рухливості та запобігає деградації, що часто виникає в присутності води. Загалом вважається, що сухі вакцини менш чутливі до температурних коливань. Розробка сухих формул вакцин, крім економічних переваг, таких як швидший вхід в клінічні випробування за рахунок платформених підходів,

також зменшує залежність від холодового ланцюга завдяки підвищенню термічної стабільності.

Висушені вакцини відрізняються продовженим терміном придатності, що має важливий потенціал у випадку екстремальних ситуацій. Застосування ад'ювантів та інактивантів представляє собою ефективний метод підтримання мінімальної токсичності та забезпечення вищої імунної відповіді [15,16]. Порівняння методів стабілізації вакцин наведено у табл.1.3.

Таблиця 1.3. Методи стабілізації вакцин

Метод стабілізації	Опис	Ефективність	Переваги	Недоліки
Холодовий ланцюг	Вимагає постійного зберігання та транспортування при низьких температурах	Забезпечує стабільність вакцин, зменшує ризик деградації	Забезпечує ефективність вакцин при правильних умовах	Затрати на інфраструктуру, складські приміщення, недоступність у країнах з низьким рівнем доходу
Видалення води	Зниження вологості для підвищення стабільності вакцин	Зменшує деградацію та підвищує термічну стабільність	Дозволяє використання вакцин без строгих умов холодового зберігання	Обмежена дієвість на вакцини, які вимагають воду для стабільності
Сушіння вакцин	Видалення води з вакцини для продовження терміну придатності	Забезпечує тривалий термін придатності та стабільність вакцин	Зменшує вплив температурних розкладань	Обмежений застосування вакцин, які не можуть бути сушеними

Використання ад'ювантів та інактивантів	Додавання речовин для підвищення ефективності та стабільності вакцин	Підвищує імунну відповідь та стійкість до умов зберігання	Забезпечує високий рівень захисту та мінімізує ризик деградації	Може бути алергенним, обмежений для певних пацієнтів
---	--	---	---	--

Типи Ад'ювантів

Ад'юванти є необхідною та важливою складовою частиною сучасних вакцин, сприяючи розвитку імунної відповіді на антигенні вакцини. Незважаючи на зусилля в їх розробці, наразі медична практика використовує обмежену кількість ад'ювантів. Ад'ювант — це компонент, який застосовується в деяких вакцинах для збільшення імунної відповіді організму на антигени. Іншими словами, ад'юванти покращують ефективність вакцин.

Деякі вакцини, створені на основі ослаблених або вбитих мікробів, вже містять природні ад'юванти, що сприяють сильній імунній відповіді. Однак більшість сучасних вакцин містять лише окремі компоненти мікробів, такі як білки, а не цілий вірус чи бактерія. Ад'юванти допомагають організму створити потужну імунну відповідь, необхідну для захисту від хвороби.

Вакцини з ад'ювантами можуть викликати більше місцевих та системних реакцій, таких як почервоніння, набряк, біль та лихоманка. Вакцини, як і природні інфекції, активують вроджений імунітет, що сприяє адаптивній імунній відповіді на антигени вакцин.

Ад'юванти діють, активуючи систему вродженого імунітету через розпізнавання молекулярних паттернів, пов'язаних із зараженням або пошкодженням клітин. Першими ад'ювантами, введеними у вакцини, були сполуки алюмінію, але від 1980-х років почали застосовувати нові види ад'ювантів із різними механізмами дії. Дослідження здійснюються для визначення їх стимулюючої активності та безпеки. [21,22].

Алюміній гідроксид

$Al(OH)_3$ складається з подвійних шарів гідроксильних груп з іонами алюмінію, гідроксид алюмінію амфотерний, тобто має як основні, так і кислотні властивості. Близько пов'язаними є гідроксид оксиду алюмінію, $AlO(OH)$, і оксид алюмінію або оксид алюмінію (Al_2O_3), останній з яких також є амфотерним. Ці сполуки разом є основними компонентами бокситів алюмінієвої руди. Гідроксид алюмінію також утворює драглистий осад у воді. Сучасні пояснення способу дії ад'ювантів на основі гідроксиду алюмінію включають, серед іншого, репозиторний ефект, профагоцитарний ефект і активацію прозапального шляху NLRP3. Вони спільно активізують вроджені та набуті імунні реакції та активують систему комплементу. Фактори, які мають глибокий вплив на відповіді, викликані застосуванням ад'ювантів на основі гідроксиду алюмінію, включають швидкість адсорбції, силу адсорбції, розмір і однорідність частинок гідроксиду алюмінію, дозування ад'юванту та природу антигенів. Хоча вакцини, що містять ад'юванти на основі гідроксиду алюмінію, є корисними, іноді вони викликають побічні реакції. Крім того, ці вакцини не можна зберігати в замороженому вигляді. Донедавна було відомо, що ад'юванти на основі гідроксиду алюмінію переважно стимулюють імунні відповіді Th2-типу. Однак результати останніх досліджень показують, що залежно від способу вакцинації ад'юванти на основі гідроксиду алюмінію можуть посилювати як Th1, так і Th2 клітинні відповіді [23].

Мінеральні масла

Ад'ювант - це будь-яка речовина, яка в поєднанні з антигеном посилює його антигенні властивості. Допоміжними речовинами мінеральної олії є вода в парафіновій олії, емульсії, що містять водорозчинні або дисперсні антигени, або обидва, у водній фазі. Ефективність ад'ювантів мінеральних масел у посиленні та подовженні відповіді на вакцини, імовірно, пов'язане із захистом антигену масляним покриттям, так що воно служить депо антигену, залучення про антиген парафіною олією мононуклеарних клітин, які можуть брати участь у антитілі утворення та супутнє повільне безперервне вивільнення антигену, який стимулює вироблення антитіл у відповідних клітинах. Наразі немає інформації про взаємодію

емульсії з тканинним середовищем та їх вплив на ефективність ад'ювантної відповіді. Будь-які фактори, які можуть вплинути на стабільність емульсії в місці ін'єкції обов'язково впливають на стійкість депо. Ці фактори можна зручно розділити на ті, що є внутрішніми, і так і на ті, що є зовнішніми. Внутрішні фактори включають хімічні та фізичні властивості емульсії та на них впливають: хімічні властивості масла, хімічні властивості емульгатора, пропорція масла до води, відсоток використаного емульгуючого агента та розмір крапель дисперсійної фази. До зовнішніх факторів відноситься взаємодія емульсії з тканинами середовищ і що на них впливає: вплив тканинної рідини та її компоненти (вода, електроліти та білки), вплив тканинних клітин [24].

Ад'юванти наступного покоління часто розроблені для посилення доставки та ефективності. Раніше ад'юванти не націлювалися на клітини, що використовували суспензії та гетерогенні склади. Однак нещодавні дослідження ад'ювантів часто не можуть покладатися на ці методи. Системи ад'ювантів, такі як серія AS GlaxoSmithKline, містять багато компонентів, сформульованих у наноструктури. Іншим прикладом є ад'ювант Matrix-M від NovaVax, в якому імуностимулюючі сапоніни містять фосфоліпіди та холестерин. Розширення різноманітності ад'ювантів вимагає переміщення до різноманітних субклітинних місць для сприяння зв'язуванню рецепторів. Рецептори-мішені можуть бути на зовнішній мембрані, ендосомах або цитозолі. Композиції можуть транспортувати ад'юванти в ці місця. Наприклад, наночастинки катіонних ліпідів допомагають виходу з ендосом, значно підвищуючи ад'ювантну активність STING, оскільки цей вроджений рецептор розташований у цитозолі. Розмір наночастинок є важливим і простим фактором для контролю. Наприклад, частинки розміром 10–100 нм є найбільш ефективними в лімфодренажі, забезпечуючи легку дифузію до ключових вторинних лімфатичних органів. В середині цього діапазону розмірів частинки розміром 50 нм є ключовими в активації запалення, оскільки вони допомагають виходу з ендосом. Крім того, більші частинки мікронного розміру демонструють знижене поглинання клітинами, що обмежує ефективність [35].

Композиції також можуть включати ліганди зовнішнього націлювання для сприяння доставці до бажаних типів клітин. У той час як ад'ювантні рецептори експресуються в основному типами імунних клітин, на клітини-спостерігачі інколи впливають ад'юванти. Наприклад, клітини гладких м'язів артерій експресують TLR4. Активація цих клітин сприяє розвитку прозапальних фенотипів, які пов'язані з атеросклеротичними ураженнями. Цільові ліганди не тільки зменшують побічні ефекти, але й підвищують ефективність. Ця стратегія використовується для націлювання на очевидні типи клітин, такі як дендритні клітини з DEC-205 і DC-SIGN, але більше нішевих типів клітин можуть отримати користь від цільової доставки. Лімфатичні ендотеліальні клітини, стромальні клітини, які беруть участь у тривалому зберіганні антигену, можуть бути спрямовані через рецептор VEGFR3. Клітини, які першими реагують, дендритні клітини, які чудово справляються з фагоцитозом мікроструктур, можуть бути націлені через рецептори DAP12 і PRG2. Зі збільшенням знань про вроджений імунітет, що рецептура відіграватиме все більшу роль у спрямуванні відповідей на ад'юванти [25].

Основною причиною, з якої більшість ад'ювантів входять до складу більшості вакцин, є підвищення рівня імунної відповіді на вакцинацію. Для більшості традиційних вакцин це проявляється як збільшення середніх титрів антитіл у сироватці крові в окремих індивідуумів, а також як збільшення частки індивідуумів, які дають достатньо високу імунну відповідь, щоб вважатися захищеними [26].

Протягом останніх п'яти десятиліть ад'юванти вважалися основним компонентом більшості інактивованих вакцин. У тих випадках, коли живі ослаблені вакцини можуть запускати ендогенні механізми, що посилюють імунні відповіді, неживі матеріали зазвичай не виявляють такої здатності та можуть вимагати додавання екзогенних агентів для досягнення відповідних рівнів імуногенності. На додаток до стимуляції імунної відповіді, ад'юванти можуть служити іншим цілям, таким як підвищення стабільності вакцин, що містять більше одного компонента, або зниження токсичності компонентів вакцини. Неорганічні гелі, що складаються з фосфату, сульфату, оксиду або гідроксиду алюмінію або кальцію в різних пропорціях, були одними з перших ад'ювантів і досі є єдиними, дозволеними для

використання. Розвиток рекомбінантних методів виробництва білків і вдосконалення великомасштабного очищення білків і полісахаридів дозволили розробникам вакцини відмовитися від використання цілих убитих бактерій і вірусів і перейти до використання очищених субодиниць. Більш глибоке розуміння імунних механізмів стимулювало спроби націлити вакцини на виявлення конкретних механізмів стійкості до бактеріальних і вірусних патогенів. Разом це спонукало до пошуку нових ад'ювантів зі специфічними фізичними та імунологічними властивостями, які оптимально підходять для вакцин проти конкретних захворювань [27] Детальну класифікацію наведено у табл.1.4.

Таблиця 1.4. Класифікація ад'ювантів за механізмом посилення імунної системи

Дія	Ад'ювант	Механізм
Затримка антигену	Галун, масляні емульсії (монтанід, MF 59), неіонні блок-сополімери	Антигенпрезентуючі клітини мають більше часу для поглинання та презентації антигену; щойно рекрутовані клітини мають доступ до антигену
Поглинання антигену	ISCOMS, галун, ліпосоми, QS21	Посилене захоплення (можливо, через полегшення проходження антигену через мембрану) збільшує кількість сайтів презентації на антигенпрезентуючих клітини
Активація вродженої реакції	LPS, CpG, MPLA, MDT, CWS	активація TLR (toll-подібних рецепторів) призводить до збільшення виробництва цитокінів і хемокінів і, зрештою, до дозрівання антигенпрезентуючих клітини
Посилення цитокінів	ІФН гамма, ІЛ-1, ІЛ-2	Збільшення кількості Т-клітин змінює напрямок відповіді (Th1 проти Th2)

Функція ад'ювантів змінює імунну відповідь на різних рівнях. Загалом їхню активність можна класифікувати за чотирма категоріями на основі механізму дії, як показано в таблиці 3. З іншого боку, ефект ад'ювантів також можна класифікувати за результатом. Наприклад, галун з більшою ймовірністю генерує відповідь антитіл без DTH, тоді як складна суміш інактивованих мікобактерій в олії (повний ад'ювант Фрейнда) генерує як DTH/цитотоксичність, так і відповідь антитіл. Було навіть запропоновано, що змішування ад'ювантів з різними співвідношеннями Th1 і Th2 може дати більш ефективну сполуку. Ключовою подією у визначенні антитіла проти DTH/цитотоксичності є активність Т-хелперних клітин (зміщення Th1 до DTH/цитотоксичності проти зміщення Th2 щодо антитіл). Хоча це є важливою для зміщення відповіді, модифікація будь-якого з кількох попередніх кроків значно підвищить загальну відповідь і, можливо, різною мірою вплине на кінцеві основні події Th1/Th2 [28].

1.5 Біотехнологічні особливості виробництва комбінованої вакцини проти хвороби Ньюкасла та інфекційного бронхіту

Комбінована вакцина — це вакцина, розроблена для захисту від двох або більше хвороб або від однієї хвороби, спричиненої різними штамми чи стереотипами одного мікроорганізму. Тому комбіновані вакцини містять два або більше антигенів, які або комбінуються виробником, або змішуються безпосередньо перед введенням. Такі вакцини широко використовуються, оскільки вони дозволяють одночасне введення кількох антигенів, що призводить до меншої кількості ін'єкцій і відвідувань клініки. Незважаючи на те, що комбіновані вакцини мають очевидні переваги, головною проблемою при їх розробці є ризик того, що ефективність або безпека комбінації буде меншою, ніж при окремому введенні вакцин. Нові комбінації не можуть бути менш імуногенними, менш ефективними або більш реактогенними, ніж раніше ліцензовані некомбіновані вакцини. Імунологічні, фізичні та/або хімічні взаємодії між комбінованими компонентами можуть потенційно змінити імунну відповідь на певні компоненти. Крім того, якщо вакцини, які потрібно комбінувати, мають різні графіки імунізації, їх об'єднання також не повинно негативно впливати на імуногенність, ефективність або

безпеку. Численні переваги комбінованих вакцин не повинні досягатися ціною зниження стабільності продукту [26].

1.5.1. Особливості вакцини проти інфекційного бронхіту

Вірус інфекційного бронхіту (ІБК) — це коронавірус, який вражає курчат будь-якого віку. ІБК в основному викликає респіраторні захворювання, але також може призвести до зниження збільшення ваги, зниження несучості, збільшення частоти аномальних яєць і підвищення рівня смертності. Вакцинація є найважливішим способом боротьби з хворобою. Тим не менш, нові штами інфекційного бронхіту (ІБ) продовжують з'являтися в цій галузі. Щоб швидко реагувати, комбінації існуючих вакцин проти ВБ часто перевіряють, чи можуть вони забезпечити перехресний захист. Вакцини, здатні індукувати перехресний захист проти різних генотипів ІБК, мають першочергове економічне та практичне значення. Деякі комерційно доступні вакцини є гетерогенними, що означає, що переважаючі субпопуляції у вакцині різноманітні та не викликають захисних імунних реакцій у курей. Найкращим прикладом таких гетерогенних вакцин є вакцина ArkDPI. ArkDPI був спочатку виділений на півострові Делмарва та частково атенуований в Делаверському університеті шляхом 50 пасажів в ембріональних яйцях. Потім штам був розповсюджений між різними компаніями з виробництва вакцин, де вони були додатково послаблені для виробництва різних вакцин. Гетерогенність гена S у таких вакцинах, як ArkDPI, може відігравати роль вірулентного штаму з точки зору генетичної мінливості, що призводить до появи нових варіантів після реплікації, створення різноманітності та відбору. Крім того, рекомбінація вакцинних штамів з місцевими штамми також може відігравати певну роль. Вакцини ArkDPI, які виявляють вищу гетерогенність, були пов'язані з респіраторними ознаками та пошкодженням трахеї. Дослідження мінливості варіантів ІБК показали різні рівні гетерогенності в різних генотипах ІБК. Важливо розуміти гетерогенність варіантних штамів ІБК перед вибором їх як кандидатів на вакцину. Гомологія вакцини також відіграватиме свою роль. Високі навантаження штамів ІБК дикого типу в поєднанні з вірусами вакцини створюють ідеальний сценарій для генерації варіантного вірусу. Використання живої ослабленої вакцини відіграє важливу роль у генетичному

профілі штамів ІБК, виділених у польових умовах. Окрім вибору вакцини, застосування вакцини має вирішальне значення для запобігання генерації варіантів ІБК. Наявні на даний момент живі ослаблені вакцини проти ІБК здебільшого застосовуються в інкубаційному цеху в денному віці, а також шляхом обприскування або питної води у віці від 10 до 15 днів у бройлерів і принаймні 3-4 рази в несучки перед початком яйцекладки. Стратегії масового застосування вакцини проти ІБК є частково неефективними і зазвичай призводять до невдачі вакцинації (. Прикладом частково неефективних методів вакцинації є кущові шафи. Хоча процедура вакцинації спреєм, здається, не пошкоджує віріони ІБК, спостерігається значне зниження титру, швидше за все, пов'язане з механічною силою, прикладеною до частинки вірусу під час процесу вакцинації. Крім того, віруси значною мірою витрачаються в навколишньому середовищі, особливо коли використовуються об'єми всього 7 мл на ящик для курчат. Ці проблеми спричиняють погане охоплення під час вакцинації в кабіні. Подібні проблеми трапляються під час вакцинації питною водою в полі, де недостатнє охоплення вакциною дає можливість рециркуляції вакцини та реакцій переміщення. Ці рухові реакції дозволяють вірусу мутувати в кожному циклі реплікації, тоді як погане покриття дозволяє проникнути польовим вірусам у зграю, створюючи можливості для рекомбінації та подальшого генерування варіантних штамів. Всі ці проблеми посилюються при застосуванні половинної або чверті доз [27]

1.5.2 Особливості вакцини проти НХ

Хвороба Ньюкасла - це хвороба птахів, що викликається параміксовірусом. Цією хворобою хворіють птахи, індички, гуси, качки, фазани, куріпки, цесарки та інші дикі птахи та птахи, що містяться в неволі. Люди зазвичай не хворіють, але люди, які безпосередньо контактують із зараженими птахами, можуть розвинути дуже короткочасну інфекцію очей. Розробка програми вакцинації повинна брати до уваги кілька факторів, таких як польове зараження, тип птахів, вік вакцинації, імунітет матері, шляхи застосування та взаємодія вакцини. Вакцини, які мають однакові тканини-мішені природно конкуруватимуть і, можливо, заважатимуть імунній відповіді одна одній. Застосування вакцини АМРV через 6 днів після вакцинації ІБК

призвело до дуже значного зниження ефективності вакцини АМРV . Як і у випадку з ДНК- вірусними векторними вакцинами, РНК-віруси , особливо вірусні штами з доведеною безпекою, можна використовувати як «генетичні кістяки» для введення критичних імуногенних генів з інших (гетерологічних) вірусів. Химерні РНК-віруси використовують реплікативний механізм одного вірусу для експресії захисних антигенів гетерологічного вірусу. Наприклад, були розроблені химерні вакцини, в яких гени, що кодують білки оболонки традиційного живого ослабленого вакцинного штаму вірусу жовтої лихоманки, замінені відповідними генами інших флавівірусів, таких як вірус японського енцефаліту , вірус Західного Нілу або вірус денге .або навіть з генами, що кодують важливі імуногенні білки різних вірусів, таких як грип. Химерну вакцину на основі вірусу жовтої лихоманки, яка включає премембранний (preM) і оболонковий (E) білки вірусу Західного Нілу, коротко використовували для захисної імунізації коней. РНК- віруси позитивного сенсу особливо зручні для використання як молекулярних клонів для введення чужорідних генів, оскільки геномна РНК цих вірусів сама є інфекційною. Інфекційні клони також були розроблені для негативно-смыслових РНК-вірусів шляхом включення білків-репліказ під час трансфекції. Для домашньої птиці була розроблена рекомбінантна вакцина проти вірусу хвороби Ньюкасла , яка експресує ген H5 вірусу грипу, і широко використовується в Китаї для захисної імунізації птахів як проти хвороби Ньюкасла, так і проти пташиного грипу H5. Додаткові негативно-смылові РНК-віруси, такі як рабдовіруси , також оцінюються як потенційні генні вектори(наприклад, вірус везикулярного стоматиту), як і інші позитивні РНК-віруси, такі як нідовіруси (коронавіруси, артерівіруси). Частинок рекомбінантного реплікону пропонують подібну, але дещо іншу стратегію, яка була розроблена з певними РНК-вірусами, включаючи флавівіруси та альфавіруси , такі як віруси венесуельського енцефаліту коней , лісу Семлікі та Сіндбіс. Частинок рекомбінантного реплікону альфавірусу створюються виключно зі структурних білків донорного альфавірусу, але геномна РНК, що міститься в цих частинках, є химерною, оскільки гени, що кодують структурні білки реплікону альфавірусу, замінені генами гетерологічного вірусу. Як приклад, частки реплікону, отримані з

вакцинного штаму вірусу венесуельського енцефаліту коней , які коекспресують GP5 і М білки оболонки вірусу артеріїту коней індують віруснейтралізуючі антитіла та захисний імунітет у імунізованих коней; ані інфекційний вірус венесуельського енцефаліту коней, ані вірус артеріїту коней не виробляються в імунізованих коней, оскільки геном реплікону включає лише неструктурні білки вірусу венесуельського енцефаліту коней і гени структурних білків вірусу артеріїту коней. Подібна стратегія була використана для виготовлення вакцини проти вірусу епідемічної діареї свиней (коронавірусу) для свиней з використанням репліконів вірусу венесуельського енцефаліту коней, що експресують спайковий ген вірусу епідемічної діареї свиней. Для вірусів грипу та інших вірусів із сегментованими геномами принцип химерних вірусів був добре встановлений ще до появи технології рекомбінантної ДНК. Реассортантні віруси були отримані шляхом гомологічної перекомпонування (заміна сегментів) шляхом спільного культивування існуючого вакцинного штаму вірусу з новим ізолятом. Віруси з бажаними властивостями росту вакцинного вірусу, але з імуногенними властивостями останнього ізоляту були відібрані, клоновані та використані як вакцина [28,29].

1.5.3 Опис схеми виробництва комбінованої вакцини

Класична схема виробництва комбінованої інактивованої вакцини виглядає так:

1. Інкубація яєць

Після доставки курячих яєць на виробництво, проводиться відбракування битих і непридатних для роботи яєць, Перед постановкою на інкубацію яйця викладають на решітки для інкубації тупим кінцем (пугою) та підраховують їх та маркують. Інкубацію яєць проводять за дотримання відповідних норм технологічних параметрів щодо температури та волоДСТУі.

2. Зараження курячих ембріонів вірусом

Проводиться перевірка яйця на зовнішні дефекти і якщо все у межах норми яйце заражують вірусом.

3. Інкубація вірусу в яйці

Після зараження, решітки з ембріонами розміщують в промислових інкубаторах, а далі ембріони охолоджують у холодильній камері.

4. Збір вірусовмісного матеріалу та його інактивація

Охолоджений ембріон нагрівають, після чого з нього видаляють алантоїсну рідину, фіксують час, інактивацію вірусу проводять в реакторі за температури 24-27°C впродовж 24 год.

5. Змішування водної та масляної фаз вакцини

Процес змішування проводять в реакторі шляхом поступового прокачування стерильної мінеральної олії з одного реактора в інший за допомогою насосу.

6. Емульгація вакцини

Процес емульгації проводять в реакторі шляхом поступового прокачування стерильної мінеральної олії з одного реактора в інший за допомогою насосу.

7. Розлив емульсії у флакони

Отриману емульсію розливають по флаконах з дотриманням стерильних умов.

8. Етикетування та пакування

Процес етикетування здійснюється за допомогою етикетувальної машини після чого кінцевий продукт готовий до реалізації [29,30]

РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОДУКТУ

2.1. Потреба у цільовому продукту на внутрішньому ринку

На сьогоднішній день в Україні відсутня можливість виробництва трьохвалентної інактивованої вакцини проти ньюкаслської хвороби, інфекційного бронхіту та синдрому зниженості несучості тварин, але існують позитивні перспективи у цьому напрямку. Більшість ринку вакцин для профілактики хвороб у птиці займають живі атенуйовані ліофілізовані вакцини, які є дуже зручними для застосування. Недостача інактивованих вакцин, що використовують тривалість трьох штамів одного вірусу, пояснюється кількістю птахів на птахофабриках, відсутністю внутрішнього попиту та технологічними складнощами виробництва. Однак в Україні починається поступова реєстрація цього виду продукції.

Прототипом для інактивованої вакцини «Poultrivac inas.» слугувала "Полімун НХ ІБК СЗН Макс" від ТОВ "Біотестлаб". На українському ринку представлені моновалентні, бівалентні та трьохвалентні інактивовані вакцини, які включають різні віруси. В світі для порівняння такі вакцини, від виробника Zoetis® (США), MSD Animal Health® (Нідерланди), Boehringer Ingelheim (Німеччина) відомі як прототипи [5, 23, 24, 25].

2.2. Розрахунок річної потужності виробництва

Україна наразі вважається країною зі сприятливим епідеміологічним статусом щодо інфекційного бронхіту курей (ІБК), проте існує потенційний ризик спалахів цієї захворюваності у деяких господарствах. Особливо тривожним на сьогодні є поява нового серотипу вірусу QX, який поширений в країнах Європи та Азії. Також хвороба Ньюкасла може впливати на різні види птахів, включаючи курей, качок, голубів, а також диких птахів. Важливою є як лікування хворих птахів, так і запобігання поширенню хвороби серед птахів, особливо в комерційних птахофермах.

					НУХТ БТЕК 02.01.03 КР ПЗ			
Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата				
Розроб.		Середінський А.А			РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО- ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОДУКТУ	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Красінко В.О.					29	103
Консультант						Кафедра БТМ 32		
Н. Контр. Н.								
Затверд.		Стабніков В.П						

Хвороба Ньюкасла не має специфічного лікування [15-18, 20].

Синдром зниженості несучості курей, характеризується зменшенням продуктивності несучих курей, коли вони стають менш активними у виробництві яєць. Причини цієї хвороби можуть бути різними і включають в себе дії стресових факторів, несвоєчасне чи неадекватне харчування, а також паразити або хвороби. Лікування зазвичай включає в себе корекцію раціону, забезпечення комфортних умов для курей, лікування хвороб та паразитів.

Основною стратегією лікування є підтримка імунної системи птаха та заходи для запобігання поширенню вірусу на інших птахофермах. Цей факт варто враховувати при виробництві вакцини для птахів, оскільки він може мати серйозний вплив на птахоферми та їхню продуктивність [6, 19, 21].

На внутрішньому ринку вакцин в Україні конкуренцію створюють лише виробники живих атенуйованих вакцин, які, безумовно, мають свої переваги, але не в повній мірі задовольняють потреби у вакцинах для інфекційного бронхіту курей. Враховуючи зростаючий ризик і поширення нових серотипів вірусу, розробка та виробництво інактивованих вакцин може стати важливим кроком для забезпечення безпеки та продуктивності птахоферм в Україні, а також зниження ризику зараження та втрат серед птахівництва.

Продовжуючи дослідження та реєстрацію інактивованих вакцин, Україна може забезпечити собі надійний захист від потенційних випадків інфекційного бронхіту курей та зростання ефективності птахоферм у майбутньому [7-8, 14].

Згідно із статистикою наявною на сайті Міністерство аграрної політики та продовольства України то кількість вакцинованої птиці в Україні за 2020-2021 рр становить близько 85 млн курей проти **НХ** (ньюкасла хвороба), **ІБК** (інфекційний бронхіт), **СЗН** (синдром зниженості несучості курей)

Це може свідчити про успішне проведення лікувально-профілактичних заходів у ветеринарії України [26].

- Теоретичне забезпечення виробленою продукцією буде становити 14,16 % (0,1416%) (враховуючи, що наявні інші виробники подібних препаратів, а також довготривалість виробництва, що в свою чергу дозволить попердньо

вдосконалювати технологію та гарантувати безпеку виробництва на зовнішній ринок):

$$85 \text{ млн} \times 0,1416 = \mathbf{12,04 \text{ млн}}$$

- Одна доза вакцини відповідно до Закону України “Про ветеринарну медицину” [5] становить 0,1 мл

- Необхідність доз становить:

$$12,04 \text{ млн} \times 0,1 \text{ мл} = 1,24 \text{ млн доз/на рік} \text{ – по } 0,1 \text{ мл}$$

Перерахунок на літри:

$12,4 \text{ млн} / 1000 = \mathbf{1240 \text{ л}}$ (готового продукту без урахування втрат та похибок при дозуванні)

В середньому для отримання 1 дози вакцини необхідно 5 мл яєчного продукту. З урахуванням того, що середній об'єм вмісту яйця буде становити 50 мл. Тобто для отримання необхідної кількості продукту необхідно:

$$(1\,240\,000 \text{ доз} \times 5 \text{ мл}) / 1000 \text{ мл} = \mathbf{6200 \text{ л АГ на рік}}$$

Орієнтовна похибка при отриманні становить 10%, тому враховуючи те що випуск продукту в флаконах по 100 мл (110 мл – враховуючи особливості введення) (еквівалентні 1000 доз), а також під час технологічного процесу 15 %, тобто загальні втрати становитимуть **40 %**

$(6200 \text{ л} \times 0,25) + 6200 \text{ л} = \mathbf{7750 \text{ л}} \text{ (} 7,75 \text{ м}^3 \text{)}$ (з урахуванням втрат при виробництві)

Для успішного ведення технологічного процесу необхідно розділити на рівномірну кількість циклів на 330 днів (з урахуванням переналадок, ремонтів припустимо) кількість днів становить 14 днів.

Для розрахунку циклу роботи врахуємо стадії виробництва котрі включають:

1. Перевірка яєць на відсутність пошкоджень (3 год)
2. Обробка та підготовка обладнання (8 годин)
3. Паралельна інкубація яєць з перевіркою яєць на формування ембріону 12 днів (288 год)
4. Зараження ембріональних яєць (6 год)
5. Інкубація вірусу (120 год)

6. Перевірка яєць на специфічну загибель (24 год)
7. Охолодження в холодильнику (24 год)
8. Емульгування (4 год)
9. Фасування та етикетування (4 год)

Сума затрат часу на один виробничий цикл становить 481 год або (20 днів)

Теоретично можна провести 10 циклів за один рік:

$$20 \text{ днів} \times 10 = 200 \text{ днів}$$

Кількість продукту за цикл становить:

$$7,75 \text{ м}^3 / 10 \text{ (місяців або циклів)} = 775 \text{ л/цикл}$$

Наближений об'єм реактора становить 1 м^3

2.3. Характеристика кінцевої продукції виробництва

Назва препарату. Вакцина проти **НХ** (ньюкасла хвороба), **ІБК** (інфекційний бронхіт), **СЗН** (синдром зниженості несучості курей)

АТСvet code: BB-00074-02-13

Діючий нормативно-технологічний документ. Відповідно до Закону України “Про ветеринарну медицину” [5], постанови Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 р. № 1349 “Про затвердження положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, преміксів та готових кормів” [11].

Активні діюча речовина. 1 доза вакцини – 0,1 мл містить:

Інактивованій антиген 0,03 мл

штам серотипу *ND Clone30* (**НХ**) $\geq 8,5 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації,

штам *Mass-41* серотипу *QX* (**ІБК**) $\geq 6,8 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації,

штам *I27* (**СЗН**) $\geq 3 \log_2 \text{ГАО}$ до інактивації

Допоміжні речовини (вноситься пропорційно):

мінеральне масло

масляний ад'ювант (суміш Span-80 та Tween-80)

формальдегід

тіомерсал

Зовнішній вигляд та фізико-хімічні характеристики. Масляна емульсія білого кольору (допускається відтінки рожевого, світло-коричневого, жовтого). Залишок формальдегіду у готовому препараті має бути не більше 0,5 г/л.

Форма випуску. Вакцина розфасована у флакони із пластику або скла по 1000, 2000 або 5000 доз вакцини, закриті гумовими пробками та закатані алюмінієвими ковпачками.

Імунобіологічні властивості. Вакцина забезпечує захист щепленої птиці від захворювання СЗН, ІБК, НХ починаючи з 14 доби після введення. Лікувальними властивостями не володіє. Тривалість імунітету 35-40 тижнів [9-10].

2.4. Обґрунтування форми випуску

Вакцини для тварин можуть бути розроблені та випущені у різних формах для зручності введення та ефективності вакцинації. Ось деякі альтернативні форми випуску вакцин для тварин:

1. Вакцини у вигляді аерозолей: Вакцини можуть бути розпилюваними у формі аерозолю для інгаляції. Ця форма вакцинації може бути особливо корисною для захисту від респіраторних інфекцій, таких як грип.
2. Шприци без голки: Розробляються шприци без голки, які вводять вакцину за допомогою тиску, а не голки. Це може зменшити біль та неприємність при введенні вакцини.
3. Вакцини у вигляді гель-мікросфер: Гель-мікросфери містять вакцину та можуть вводитися за допомогою ін'єкцій або інших методів. Вони забезпечують поступове вивільнення вакцини в організмі.

Переваги та недоліки альтернативних форм випуску вакцин для тварин можуть бути різними в залежності від конкретного контексту та потреб [120-119].

1. Вакцини у вигляді аерозолей:

- *Переваги:* - Зручність застосування, особливо для інфекцій, що передаються повітряною крапелькою.

- Можливість досягти легких шляхів імунізації, де шприці можуть бути менш ефективними.

- *Недоліки:* - Потреба в спеціальному обладнанні для розпилення вакцини. - Може вимагати спеціальної підготовки та обережності при застосуванні.

2. Шприци без голки:

- Переваги: - Зменшення болю та стресу.

- Зменшення ризику передачі інфекцій через голку.

- *Недоліки:* - Деякі шприци без голки можуть бути менш точними у порівнянні зі звичайними ін'єкційними шприцами.

3. Вакцини у вигляді гель-мікросфер:

- *Переваги:* - Поступове вивільнення вакцини, що може забезпечити тривалий імунітет. - Зменшення необхідності в частих ін'єкціях.

- *Недоліки:* - Вимагає спеціальної технології введення [120].

4. Ін'єкційні вакцини:

- *Переваги:*

- Висока ефективність: Ін'єкційні вакцини традиційно мають доведену ефективність та можуть забезпечити сильний імунітет.

- Швидка дія: Ін'єкційні вакцини швидко починають працювати, оскільки вакцина напряму потрапляє в організм.

- Відсутність втрати дієвості: Вакцина проходить важливі стадії обробки у шлунку та кишечнику.

- Зазвичай вимагають менше доз: Деякі альтернативні форми можуть вимагати більшої кількості доз для досягнення ефективного імунітету.

- *Недоліки:*

- Біль та стрес: Ін'єкції можуть бути болючими та створювати стрес для пацієнтів, особливо дітей і людей з фобіями від голок.

- Потребують кваліфікованого персоналу: Введення ін'єкцій вимагає високо кваліфікованого медичного персоналу.

- Ризик передачі інфекцій через голку: Існує мінімальний ризик передачі інфекцій через голку при неналежному використанні.

Отже вибір форми випуску вакцини у флаконах має свої обґрунтування та переваги, які можуть бути залежні від конкретних обставин, вимог та потреб. Ось деякі обґрунтування для використання флаконів як форми випуску вакцин: [121].

1. Дозування та точність: Флакони надають можливість точно дозувати вакцину, що особливо важливо для забезпечення, що кожна доза має правильну кількість активного інгредієнту. Це особливо важливо у ветеринарній медицині, де точне дозування важливо для забезпечення оптимального захисту птахів.

Дозування та точність є ключовими обґрунтуваннями для використання флаконів як форми випуску вакцин для птахів:

Точне дозування: Флакони дозволяють точно визначити кількість вакцини, яка вводиться кожному птаху. Це особливо важливо у ветеринарній медицині, оскільки забезпечує введення правильної дози вакцини для досягнення найкращого захисту. Зменшення дози може призвести до нестачі імунної відповіді, тоді як зайвої дози може бути зайвою і відходити [121].

Адаптація до різних видів птахів: Флакони забезпечують гнучкість для дозування вакцини відповідно до розміру, віку та потреб конкретного виду птахів. Це особливо корисно в господарствах, де присутні різні види птахів.

Контроль дози в індивідуальних випадках: Флакони дозволяють ветеринарам та господарям точно контролювати дозу вакцини для кожного індивідуального птаха, особливо в медичних випадках або під час проведення наукових досліджень.

Точність:

Забезпечення точної дози: Використання флаконів дозволяє забезпечити точність введення вакцини, що важливо для забезпечення правильного рівня імунної відповіді. Точність дозування сприяє високій ефективності вакцинації.

Уникнення недодозування та передозування: Флакони допомагають уникнути ситуацій недодозування (коли птахи отримують недостатню кількість вакцини) та передозування (коли птахи отримують занадто багато вакцини). Це допомагає забезпечити оптимальний рівень імунної відповіді.

Зменшення ризику втрати вакцини: Флакони можуть допомогти зменшити ризик витоку або втрати вакцини під час введення, що забезпечує максимальну використовуваність кожної дози.

Таким чином, використання флаконів для вакцинації птахів обґрунтовано на підставі їх спроможності забезпечити точне дозування та високу точність, що є важливими аспектами ветеринарної практики для забезпечення максимального захисту та ефективності вакцинації [122].

2. Зберігання та стабільність: Флакони можуть надавати додатковий захист від зовнішніх впливів, таких як світло та температурні зміни. Це може допомогти підтримувати стабільність вакцини під час транспорту та зберігання, що особливо важливо для підтримання її ефективності.

Зберігання від зовнішніх факторів: Флакони надають додатковий шар захисту вакцини від зовнішніх факторів, таких як світло, температурні зміни та вологість. Це особливо важливо, оскільки деякі вакцини можуть бути чутливими до умов зовнішнього середовища. Флакони допомагають підтримувати стабільність вакцини протягом тривалого періоду зберігання.

Тривалість зберігання: Флакони дозволяють подовжити термін придатності вакцини, оскільки вони можуть допомогти захистити її від псування або розкладу. Це особливо важливо для великих господарств, де великі обсяги вакцини можуть бути необхідними для масової вакцинації [123].

Зменшення відходів: Використання флаконів допомагає зменшити відходи від упаковки вакцин. Це має важливе значення як з точки зору екології, так і з фінансової точки зору, оскільки дозволяє зекономити кошти на упаковці та знижує вплив відходів на навколишнє середовище.

Зменшення ризику втрати вакцини: Флакони зазвичай забезпечують надійний та герметичний зберігальний контейнер, що допомагає запобігти витоку або втраті вакцини. Це важливо для збереження максимальної якості та ефективності вакцини.

Зменшення ризику поширення інфекції: Флакони дозволяють уникнути ризику поширення інфекції через множинне використання одного контейнера для кількох птахів, оскільки кожна доза вакцини використовується окремо.

Отже, форма вакцини у флаконах є обґрунтованою завдяки її здатності забезпечувати стабільність та зберігання вакцини під час транспортування та зберігання, а також зменшувати відходи та зберігати максимальну ефективність вакцини для птахів [124].

3. Довготривала збереженість: Флакони можуть допомогти подовжити термін придатності вакцини, що робить їх практичними для великих господарств та масової вакцинації птахів, оскільки це зменшує потребу в постійній зміні вакцин.

Можливість довготривалого збереження: Флакони дозволяють зберігати вакцини протягом тривалого періоду часу без значного впливу на їх ефективність. Це особливо важливо для ветеринарних лікарень, господарств та виробників вакцин, які повинні мати запаси вакцин для надання їх в разі потреби.

Зменшення витрат на перевезення та заміну вакцин: Флакони дозволяють господарям та ветеринарам зменшити витрати на перевезення вакцин, оскільки вони можуть замовляти вакцини великими партіями та зберігати їх для майбутнього використання. Це допомагає економити час і кошти, які витрачаються на постійну доставку та заміну вакцин.

Можливість управління запасами: Флакони дозволяють господарям і ветеринарам краще управляти запасами вакцин та планувати майбутні вакцинаційні кампанії. Вони можуть ретельно обирати та розподіляти дози вакцин у відповідності до потреб та графіку [125].

Забезпечення сталого захисту птахів: Довготривала збереженість вакцин у флаконах допомагає забезпечити сталу та тривалу захисну імунну відповідь у птахів. Це особливо важливо для господарств, де потрібно забезпечити сталу імунізацію популяції протягом років.

Зменшення ризику втрати вакцини: Флакони зазвичай мають надійний та герметичний контейнер для зберігання, що допомагає запобігти витоку або втраті

вакцини протягом тривалого зберігання. Це важливо для збереження максимальної якості та ефективності вакцини.

Отже, форма вакцини у флаконах обґрунтована через її здатність забезпечувати довготривалу збереженість вакцини, що є важливим аспектом для забезпечення сталого та тривалого захисту птахів в господарствах і ветеринарній медицині.

4. Зменшення відходів: Флакони можуть бути досить стійкими та можуть бути повторно використовуваними для великих кількостей птахів. Це допомагає зменшити відходи від упаковки та допомагає господарствам зекономити гроші.

Зменшення екологічного впливу: Використання флаконів для вакцин допомагає зменшити кількість упаковки та відходів, що викидаються. Це сприяє зниженню екологічного впливу виробництва та використання вакцин, а також зменшує обсяг відходів, які потрапляють на сміттєзвалища.

Збереження ресурсів: Виробництво та утилізація упаковки для вакцин може вимагати значних ресурсів, включаючи сировину та енергію. Використання флаконів допомагає зберегти ці ресурси і зменшити вплив виробництва на навколишнє середовище.

Зниження витрат господарів та ветеринарів: Зменшення кількості відходів від упаковки вакцин також може призвести до зменшення витрат на утилізацію та обробку відходів для господарів та ветеринарів. Це може зекономити гроші та зусилля [126].

Збереження місця для зберігання: Мінімізація кількості відходів у вигляді упаковки дозволяє зберегти місце для зберігання вакцин. Це може бути особливо важливим у великих господарствах, де обмежений обсяг зберігального простору.

Підвищення свідомості про сталість: Використання флаконів може сприяти підвищенню свідомості щодо сталого виробництва та споживання ветеринарних продуктів. Це може заохочувати господарів та ветеринарів розглядати екологічні аспекти вибору вакцин та упаковки.

Отже, використання флаконів для вакцин для птахів сприяє зменшенню відходів, підвищує сталість та допомагає зберігати ресурси та місце для зберігання.

Це важливо з екологічної та економічної точки зору та сприяє сталому управлінню ветеринарною медициною та господарствами.

5. Дозування для індивідуальних птахів: Флакони дозволяють точно дозувати вакцину для кожного птаха, особливо в індивідуальних або експериментальних ситуаціях.

Підвищення індивідуального підходу: Використання флаконів дозволяє ветеринарним фахівцям та господарям застосовувати індивідуальний підхід до вакцинації птахів. Кожен птах може отримати точно виміряну дозу вакцини відповідно до його віку, розміру, стану здоров'я та потреб.

Зменшення ризику недозування та передозування: Використання флаконів допомагає уникнути ситуацій недозування (коли птах отримує недостатню кількість вакцини) або передозування (коли птах отримує занадто багато вакцини). Це допомагає забезпечити оптимальний рівень імунної відповіді, зменшуючи ризик недо- або передозування, які можуть вплинути на ефективність вакцинації.

Забезпечення точного контролю за вакцинацією: Ветеринарні фахівці та господарі можуть точно контролювати процес введення вакцини, переконуючись, що кожен птах отримує необхідну дозу вакцини відповідно до рекомендацій вакцинаційного графіку.

Можливість враховувати індивідуальні потреби та стан здоров'я птахів: Флакони дозволяють враховувати індивідуальні особливості та стан здоров'я кожного птаха. Наприклад, в разі, якщо птах має певні медичні проблеми або вік, вакцинація може бути налаштована відповідно до цих індивідуальних потреб [127].

Збереження історії вакцинації: Використання флаконів дозволяє створити документовану історію вакцинації для кожного птаха. Ця інформація може бути корисною для відстеження ефективності вакцинації та виконання вакцинаційного графіку в господарствах та ветеринарній медицині.

Таким чином, форма вакцини у флаконах допомагає забезпечити точне дозування для індивідуальних птахів, що важливо для створення максимальної імунної відповіді та забезпечення індивідуального підходу до вакцинації птахів у ветеринарній практиці та господарствах.

6. Зменшення ризику розповсюдження інфекції: Використання флаконів дозволяє зменшити ризик поширення інфекції через множинне використання одного контейнера для кількох птахів.

Індивідуальний контроль за вакцинацією: Використання флаконів дозволяє індивідуальний контроль за процесом введення вакцини кожному птаху. Це допомагає уникнути масової вакцинації, де птахи можуть бути вакциновані в групах, і знижує ризик розповсюдження інфекції в разі, якщо один птах є носієм інфекції.

Мінімізація пересилання інфекції через контейнери: Флакони допомагають зменшити ризик поширення інфекції через контейнери, так як кожна доза вакцини використовується окремо. Це особливо важливо в умовах, коли інфекція може передаватися через безпосередній контакт або через обмін контейнерами.

Зменшення ризику виникнення нових інфекційних джерел: Використання флаконів допомагає зменшити ризик виникнення нових інфекційних джерел через масову вакцинацію. Птахи, які були вакциновані окремо, не можуть стати джерелом інфекції для інших птахів через обмін вакциною [128].

Забезпечення більшого контролю за вакцинаційним процесом: Флакони дозволяють ветеринарним фахівцям та господарям більш детально контролювати вакцинаційний процес, виключаючи ризик поширення інфекції через некоректний або масовий метод вакцинації.

Зменшення ризику введення інфекції в середовище: Використання флаконів допомагає зменшити ризик введення інфекції в середовище через вакцинацію. Масова вакцинація, де вакцина може потрапити до навколишнього середовища, може викликати небезпеку для інших птахів.

Отже, форма вакцини у флаконах допомагає знизити ризик розповсюдження інфекції та зберігати більший контроль над процесом вакцинації, що є важливим для забезпечення захисту птахів в господарствах та ветеринарній медицині, особливо в умовах, коли інфекції можуть легко передаватися [129-131, 135-143].

Флакони дозволяють точно визначити кількість вакцини для кожного індивідуального птаха, забезпечуючи ефективний захист. Крім того, вони допомагають зберігати вакцину та підтримувати її стабільність протягом тривалого періоду зберігання.

Флакони також дозволяють господарям і ветеринарним фахівцям зберігати великі запаси вакцин для масової вакцинації та зменшують витрати на перевезення та заміну вакцин. Використання флаконів сприяє зменшенню відходів від упаковки та зменшує екологічний вплив виробництва та використання вакцин.

Крім того, флакони дозволяють забезпечити індивідуальне дозування та контроль за процесом введення вакцини для кожного птаха. Це важливо, оскільки дозування для індивідуальних птахів допомагає уникнути недозування або передозування, забезпечуючи оптимальний рівень імунної відповіді та зменшуючи ризик недо- або передозування.

Крім того, використання флаконів допомагає знизити ризик розповсюдження інфекції через контейнери та масову вакцинацію. Зменшення ризику передачі інфекції через вакцинацію та індивідуальний контроль за вакцинацією допомагають забезпечити безпеку та ефективність вакцинації птахів.

Отже, використання флаконів для вакцин для птахів допомагає забезпечити максимальну ефективність та безпеку вакцинації, зменшуючи ризики та максимізуючи користь для господарів і ветеринарних фахівців [130-135].

РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА

За основу технології виробництва інактивованої вакцини проти ІБК, НХ та СЗН взято загальновідому технологію, що є модифікованою за рахунок автоматизації процесів для ефективного виробництва та використання 3 штамів.

Технологія виробництва ветеринарного препарату складається з допоміжних робіт (прийом та закладка яйця, інкубація, овоскопія), основного технологічного процесу (зараження, збір, інактивація, емульгація), фасування та закупорки флаконів, пакування.

Якість готового продукту забезпечується шляхом дотримання Фармакопеї, Належної виробничої практики та внутрішньої документації підприємства (СОП) на кожному виробничому етапі, а також роботи обладнання та чистоти приміщень [30-35].

Перший і ключовий етап в підготовці до виробництва вакцини - це прийом та закладка інкубаційних яєць. Це завдання покладено на завідуючого складом виробничої складської логістики. Яйця, розміщені у картонних ящиках, зберігаються на складі при температурі 14-18 °С.

Приймальний контроль цього сировинного матеріалу проводиться представником відділу контролю якості. В ході контролю перевіряється первинна упаковка на наявність вм'ятин, розривів чи протікань. У випадку виявлення будь-яких пошкоджень тара відбраковується. Також важливо порівняти накладну на яйце з етикеткою на коробці для забезпечення відповідності.

При закладці яєць співробітниками відділу інактивованих вакцин провести оцінку яєць на якість шкаралупи, правильність форми яйця, наявність тріщин та чистоту поверхні. Відбракована сировина утилізується. Закладка яєць на решітки здійснюється в приміщенні класу чистоти D [36-38].

Перед тим як покласти яйця для інкубації, їх витримують при кімнатній температурі і піддають обробці дезінфікуючим засобом слабкої концентрації,

					НУХТ БТЕК 02.01.03 КР ПЗ			
Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата				
Розроб.		Середінський А.А			РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Красінко В.О.					42	103
Консультант						Кафедра БТМ 45		
Н. Контр. Н.								
Затверд.		Стабніков В.П						

таким як Вінхлор (0,1%), за допомогою методу аерозолі. Також можна використовувати інші методи обробки перед інкубацією, такі як УФ-випромінювання, озон, формалін, перекис водню. Проте, важливо відзначити, що такі методи обробки стають неефективними та неекономічними для великої кількості сировини та в умовах закритих приміщень.

Інкубація яєць проводиться у інкубаторах, які перед цим піддалися очищенню та досягли стабільного режиму роботи. Перед запуском перевіряється їхній робочий стан. Для очищення пристроїв використовують розчини дезінфікуючих засобів з відомою концентрацією (таких як перекис водню, Вінхлор, ортофосфатна кислота), з дотриманням встановленого часу експозиції, а потім очищають їх водою. Для підвищення ефективності можна застосовувати фумігацію парами формаліну [39-41].

Необхідно забезпечити оптимальні умови для зародження та розвитку ембріона всередині курячого яйця в інкубаторі. Важливо дотримуватися певних параметрів мікроклімату, таких як температура і вологість, а також забезпечувати рівномірне прогрівання яйця шляхом його повороту.

Необхідно забезпечити оптимальні умови для зародження та розвитку ембріона всередині курячого яйця в інкубаторі. Важливо дотримуватися певних параметрів мікроклімату, таких як температура і вологість, а також забезпечувати рівномірне прогрівання яйця шляхом його повороту.

Температура повинна бути у межах $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, а вологість – від 50% до 65%. Контроль за цими параметрами проводиться кожні 4 години. Тривалість інкубації становить 10-12 діб і може варіюватися залежно від виду вірусу. Важливо точно визначити ці умови для забезпечення успішного розвитку ембріона всередині курячого яйця.

Після завершення періоду інкубації, проводиться огляд яєць за допомогою овоскопу для визначення наявності запліднення. Незапліднені яйця відбраковуються та піддаються подальшій утилізації. Після підрахунку кількості запліднених яєць, розпочинається процес напрацювання вірусовмісного матеріалу на ембріонах курей. Для цього готують робочий розчин із використанням буферу

та матрової розплідки вірусу із банку культур у розведенні 1:1000. Усі етапи, пов'язані з напрацюванням вірусомісного матеріалу, проводяться в приміщенні з класом чистоти В під ламінаром класу чистоти А.

Інокуляція вірусу проводиться в алантоїсну порожнину через тупий кінець яйця, де розташована пуга ембріона. Для цього створюють отвір металевим пробійником із нержавіючої сталі. Голку вводять на глибину 1,0-1,5 см паралельно отвору. Після введення вірусу голку вилучають, а отвір герметизують стерильним полімерним клеєм для запобігання контамінації яйця.

При використанні напівавтоматичної машини для зараження, робочий розчин надається в контейнер, решітки з яйцями завантажуються, а процес напрацювання вірусу виконується за допомогою попередньо налаштованої програми. Культивування та максимальне накопичення вірусу інфекційного бронхіту здійснюється в алантоїсній порожнині, оскільки використання жовткового мішка є нецільовим через наявність материнських антитіл, а використання амніону може призвести до загибелі ембріона.

Час культивування вірусу у інкубаторі становить до 120 годин (СЗН 120 годин, у НХ 96, ІБК 36). За такий період часу спостерігається найбільше накопичення вірусу в алантоїсній рідині та найменший відсоток специфічної загибелі [42-45]. Овоскопію проводять через 24 години для відбракування неспецифічної загибелі ембріонів. Після завершення часу культивування вірусу, решітки з яйцями переносять у холодильну камеру на 3-12 годин для повного охолодження та звуження кровоносних судин ембріонів.

Збір алантоїсної рідини може відбуватися в ручному або автоматичному режимі, залежно від вибраного методу. У ручному режимі використовують стерильний пінцет або піпетку. Шляхом створення отвору над пугою за допомогою краю пінцету, відтягують край пуги, створюючи жолобоподібну форму. Після того як яйце перевертають, алантоїс зливають у стерильний контейнер, уникаючи потрапляння жовтка, шкаралупи та крові. Для зберігання антигену в чистому вигляді використовують 3-х-шарові марлеві фільтри, а пінцет попередньо обпалюють за допомогою полум'я пальника. Вихід алантоїсної рідини

з одного яйця за цим методом коливається від 10 до 12 мл.

У випадку автоматичного режиму, використовується спеціальна машина для збору яєць. Наприклад, компанія RAME-HART виготовляє машину, яка підвищує продуктивність і мінімізує людське втручання, включаючи видалення шкаралупи та перевірку яйця перед збором. Продуктивність такої машини коливається від 10 до 20 тис. яєць за годину, і вона легко очищається та обслуговується. Однак недоліками є висока ціна, неповне отримання матеріалу з одного яйця та можливість потрапляння жовтка чи білка в антиген. У зазначеному виробництві поки що буде використовуватися ручний режим збору алантоїсної рідини, з подальшим плануванням встановлення автоматичної машини для збору та збільшення обсягів виробництва.

Інактивація вірусовмісного матеріалу здійснюється за допомогою розчину формальдегіду, β -пропіолактону або бінарного етиленіміну [49]. У відомій технології використовується 35% розчин формальдегіду, який руйнує білкову оболонку та вивільняє генетичну інформацію вірусу. Інактивація проводиться в термостаті за температури 20-25 °C протягом 24 годин з періодичним перемішуванням. Змішування формальдегіду з вірусовмісним матеріалом відбувається у реакторі з мішалкою та сорочкою для збереження температурного режиму, а кінцевий вміст формальдегіду у вакцині становить 0,05%.

Для забезпечення повної інактивації вірусу та врахування економічної доцільності на великому виробничому масштабі обрано розчин формальдегіду. Цей процес проводиться у реакторі з мішалкою та сорочкою для підтримання температури та забезпечення безпечності для організму людини.

Стадія змішування водної і масляної фаз включає поступове введення однієї фази в іншу та інтенсивне перемішування за рахунок гомогенізації. Гомогенізація відбувається в реакторі з турбінною мішалкою та одночасною роботою насоса, створюючи вібрацію обох фаз. Таким чином, відбувається проштовхування водної фази через сито у масляну фазу та формування мілких часточок антигену в масляному ад'юванті - зворотна емульсія. Підтримка температури здійснюється на рівні 21-25 °C [50].

РОЗДІЛ 4. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПО СТАДІЯХ

- ❖ Після отримання вакцина проти **НХ** (ньюкасльська хвороба), **ІБК** (інфекційний бронхіт), **СЗН** (синдром зниженості несучості курей) інактивована по 1000 доз.
- ❖ Кожен флакон містить по 110 мл вакцини – загалом 1,24 млн флаконів.
- ❖ Розрахунок проведено для загальної кількості 0,775 (775 л) м³/цикл продукту.

Таблиця 4.1. Підбір технологічного обладнання для після ферментаційних стадій з урахуванням матеріальних потоків по стадіях

№ п/п	Назва стадії (операції)	Матеріальні потоки на стадії	Кількість по стадіях			Необхідне обладнання
			Надійшло	Втрати	Вийшло	
1	2	3	4	5	6	7
ТП 7 Напрацювання вірусомісного матеріалу						
	ТП 7 Напрацювання вірусомісного матеріалу	Матрова розплодка вірусу ND Clone30 (НХ)	3 мл	0 мл	251,082 л	<ul style="list-style-type: none"> - Міражний стіл МС- 685х400-МЕЛ для овоскопії, Споживча потужність - 100 Вт. Джерело світла - яскраві світлодіоди. Матеріал корпусу нержавіюча сталь AISI-304; - Колба для робочого розчину, об'ємом – 0,5; - Автоматичний інокулятор Rame- Hart 511-024 Продуктивність до 33 тис. яєць/год, матеріал – нержавіюча сталь 316, кількість яєць в лотку – 60 шт; - Інкубатор промисловий ETALO N-10000. Кількість курячих яєць – 1000 шт., напруга – 220 В, потужність – 8 кВт, діапазон температур – 30-40 °С, автоматичний поворот кожні 1,5 години, рівномірний нагрів за допомогою вентиляторів, автоматична підтримка температури та волоДСТУї, індикатори; - Холодильна кімната КХ- 11. Розміри 2560*2560*2200 мм, температура - 2-8 °С.
		Матрова розплодка вірусу Mass-41 (ІБК)	3 мл	0 мл		
		Матрова розплодка вірусу штамп 127 (СЗН)	3 мл	0 мл		
		Фосфатно-сольовий буфер	2,5 л	0 мл		
		SPF-яйця	248,573 л	0 л		

ТП 8 Збір антигену (11%)						
ТП 8 Збір антигену	SPF-яйця (заражені)	251,082 л	24,882 л (11%)	316,2 л	Ламінарний стіл для збору вірусомісного матеріалу Bionom-A2. Освітлення (діодна лампа) – 700/1000 Лм/Люкс, матеріал – нержавіюча сталь AISI-304, споживана потужність – 325 Вт, клас встановлення HEPA-фільтра – H14, середня швидкість повітряного потоку – 0,3 м/с, ступінь рециркуляції повітря в боксі 75%, блок керування – електричний, захищений екран.	
	Антиген вірусу ND Clone30 (HX)	30 л				
	Антиген вірусу Mass-41 (ІБК)	30 л				
	Антиген вірусу штаму 127 (СЗН)	30 л				
ТП 9 Інактивація антигену (2%)						
ТП 9 Інактивація антигену	Антиген вірусу (комплексний)	316,2 л	6,2 л (10%)	310 л	Реактор для інактивації вірусомісного матеріалу Об'єм 2 м3, перемішування лопатевою мішалкою, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304, напруга – 380 В, продуктивність – 500 л/год, максимальна температура – 60°C. - Холодильна кімната КХ- 75 Розміри 2560*2560*2200 мм, температура - 2-8 °С.	
	Формальдегіду розчин 35%	0,2 л	0 мл			
	Фосфатно-сольовий буфер	10 л	0 мл			
ТП 10 Емульгування водної та масляної фаз (1%)						
ТП 10 Емульгування водної та масляної фаз	Інактивованій антиген вірусу	310 л	3,1 л	782,75 л	- Збірник для приготування тіомерсалу. Об'єм 50 л, матеріал – нержавіюча сталь AISI 430. - Стерилізатор паровий Q70В. Об'єм 23 л, робочий тиск, температура: 0,9 бар, 121 °С, електроживлення 220В. - Реактор для утворення емульсії. Об'єм 2 м3, перемішування турбінною мішалкою, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304, напруга – 380 В, продуктивність – 2000 л/год, максимальна температура – 60 °С.	
	Ад'ювант та олія мінеральна	472,5 л	0 мл			
	Тіомерсал	50 мл	0 мл			
	Фосфатно-сольовий буфер	200 мл	0 мл			
ТП 11 Фасування напівпродукту (1% +10% на дозування котрі були враховані при розрахунку річної потреби)						
ТП 11 Фасування напівпродукту	Емульсія	782,75 л	7,75 л (1%)	775 л	- Апарат для розливу у флакони Продуктивність - 1000 флаконів/год Об'єм дозування - 50 100, 300 та 500, точність дозування – 1%, потужність – 3 кВт. - Етикетувальна машина Продуктивність – 30-100 шт/хв, розмір тари 30-200 мм (висота), 30-100 мм (довжина), потужність – 0,75 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча сталь SUS304, управління – сенсорний екран.	
	Пробка гумова кругла	7045 шт	0 шт			
	Ковпачок алюмінієвий	7045 шт	0 шт			

ПМВ 12 Маркування та упаковка					
ПМВ 12 Маркування та упаковка	Готова вакцина	7045 шт	0	7045 шт	<ul style="list-style-type: none"> - Етикетувальна машина Продуктивність – 30-100 шт/хв, розмір тари 30-200 мм (висота), 30-100 мм (довжина), потужність – 0,75 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча сталь SUS304, управління – сенсорний екран. - Машина для палетування ящиків з флаконами Продуктивність – 20-40 шт/хв, потужність – 1,5 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304.
	Листівки-вкладка / Етикетки	7045 шт	0		
	Ящики картонні	7045 шт	0		

РОЗДІЛ 5. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ

Таблиця 5.1

Позиція	Позначення	Найменування, технічна характеристика	Кількість	Примітка
1	2	3	4	5
Д-1, Д-2, Д-4, Д-8, Д-9, Д-11, Д-12, Д-14, Д-15, Д-17, Д-18, Д-61, Д-66 Д-71, Д-72, Д-73, Д-75, Д-76, Д-81, Д-82, Д-89, Д-90, Д-96, Д- 100, Д-101	Flex W15 SMx2	Напівавтоматичний дозатор для заповнення тари рідкими чи в'язкими продуктами	2 3	Нержавіюча сталь AISI 304 / AISI 316, діапазон зважування – 0,1-30 кг, похибка – 1,5%, продуктивність – до 400 шт/год
Д-5, Д-60, Д- 90	Hualian FZ-1000	Дозатор для сипучих продуктів	3	Нержавіюча сталь 12Х18Н10Т. Обсяг бункера 40 л Принцип дозування: вібраційне падіння Спосіб дозування: ваговий Продуктивність: до 20 шт./хв. Діапазон дозування: 10-1000 г. Похибка дози (допустима): до 2%. Напруга: 220 В.Потужність: 0,2 кВт.
Є-3, Є-6, Є-9, Є-13, Є-16, Є-19	BO 200 RVД У	Ємність вертикальна поліетиленова двошарова	6	Об'єм 200 л, діаметр/висота: 52/118 см Діаметр горловини: 350 мм, товщина 3,5 мм
ЗБ-20, ЗБ-27	С-500	Збірник для води	2	Об'єм 500 л, матеріал AISI - 304. Габарити м: 6х9х5.
Н-21, Н-25, Н-32	VARNA CHL 16- 30 SWS R	Насос постійного тиску і продуктивності	3	Максимальний напір-40м; Потужність електродвигуна 3 кВт; Зона нормальної роботи: - об'ємна подача 22-8 м ³ /год
Ф-22	STF Filtros FMA 400	Фільтр грубої очистки води	1	Матеріал: вуглецева сталь S-80-JR, фільтруючий елемент: нержавіюча сталь AISI-316L. Розмір сітки 25 мкм, продуктивність 80 м ³ /год

Ф-23	Ecosoft FU 1054 CI	Фільтр-пом'якшувач води	1	Продуктивність 2 м ³ /год, об'єм завантаження – 37 л, тип фільтрувального матеріалу – іонообмінна смола Ecolite СК
Ф-24	VAM 60	Фільтр змішаної дії	1	Об'єм завантаження – 100 л, продуктивність – 5 м ³ /год, тип смоли - Dowex MB-50.
ЗОМ-26	Ecosoft MO 24000	Система зворотнього осмосу	1	Продуктивність – 1 м ³ /год, кількість мембран – 4, потужність насосу – 2 кВт, тип фільтра - мембранний
ДС-29	ДЕ-100	Аквадистиллятор	1	Продуктивність 100 л/год, витрати електроенергії 60 кВт/год, витрата води 750 л/год
ЗБ-30	ТС-100	Збірник зберігання води для ін'єкцій	1	Об'єм 100 л, матеріал 12Х18Н10, температура води в ємності 85-95°С
УФ-31	UV HR- 60	Ультрафіолетовий знезаражувач води	1	Максимальна кількість обробленої води – 0,23 м ³ /год, напруга 230В, матеріал AISI 304, термін роботи: 9000 год
ПЗ-33		Повітрязабірник	1	Забірник повітря – металева труба. Висота 25 м. Діаметр труби 350 мм
Ф-34	ФяР	Фільтр комірчастий грубої очистки повітря	1	Ефективність очистки повітря 80%, розмір частинок - більше 5 мкм, пилоємність фільтра – 2300 г/м ²
В-35	ВВД №5	Вентилятор радіальний високого тиску	1	Продуктивність – 2400 м ³ /год, матеріал – вуглецева сталь, частота обертів – 3000 об/хв, тиск 0,3 МПа
Нк-36	СПВ-О- 24- 125- 380	Нагрівальна колонка	1	Потужність – 24 кВт, напруга – 380 В, температура нагріву до 160°С

Ф-37, Ф-42		Фільтр тонкої очистки	2	Розмір частинок – до 1,5 мкм, ступінь очистки – 98%
Ф-38, Ф-43	HEPA	Фільтр надтонкої очистки	2	Розмір частинок – до 0,5 мкм, ступінь очистки 99,9%
К-39	Kaeser Premium compact 160/4 W	Компресор	1	Потужність 1,1 кВт, частота обертів 3000 об./хв, продуктивність 160 л/хв, рівень шуму 72 дБа
ТО-40	Roen Est	Теплообмінник	1	Потужність 40 кВт, матеріал – мідь-алюміній, витрати повітря – 2340 м ³ /год.
РС-41		Ресивер	1	Об'єм 1 м ³ , матеріал сталь 09Г2С, умови експлуатації - 65 - +180 °С.
Ам-44, Ам-46, Ам – 48, Ам – 51, Ам – 54, Ам - 57	Elframo ETS	Автомат для мийки	6	Потужність: 21 кВт, 75 корзин/год, витрати води 300л/год, напруга 380 В, матеріал – нержавіюча сталь
СШ-49, СШ-52, СШ – 55, СШ – 56	Ecocell 222	Сушильна шафа	4	Об'єм 220 л, температура - +5-250 °С, потужність 1,8 кВт, напруга 230В
СП-45, СП-47, СП-50, СП-53, СП-56, СП-59, СП-95	Q70B	Стерилізатор паровий	7	Об'єм 23 л, робочий тиск, температура: 0,9 бар, 121 °С, електроживлення 220В
Р-62		Реактор для приготування ФСБ	1	Об'єм 100 л. Перемішування гвинтовою мішалкою. Матеріал – нержавіюча сталь AISI 304
Ф-63, Ф-84, Ф-92		Стерилізуючий фільтр для рідин	3	Діаметр пор 0,2 мкм, ефективність очистки 99,9%

Фп-64, Фп-86, Фп-93, Фп-102		Апарат для розливу у флакони	4	Продуктивність - 1000 флаконів/год Об'єм дозування - 50 100, 300 та 500, точність дозування потужність – 3 кВт
Фп-65, Фп-87, Фп-94, Фп-103		Апарат закупорювання флаконів	4	Продуктивність - 1000 флаконів/год, потужність – 3 кВт
I-68, I-77	ETALON-1000	Інкубатор промисловий	2	Кількість курячих яєць – 1000 шт., напруга – 220 В, потужність – 8 кВт, діапазон температур – 30-40 °С, автоматичний поворот кожні 1,5 години, рівномірний нагрів за допомогою вентиляторів, автоматична підтримка температури та волоДСТУі, індикатори.
O-69, O-78	MC-685x400-MEL	Міражний стіл для овоскопії	2	Споживча потужність - 100 Вт.Джерело світла - яскраві світлодіоди.
K-70		Колба для робочого розчину	1	Об'єм – 5 л, матеріал - скло
H-85, H-98	Shenchen Lab V6	Перистальтичний насос-дозатор	2	Швидкість потоку – 0,1-1 л/хв, напруга 220 В, потужність 50 Вт
M3-74	Rame- Hart 511-024	Автоматичний інокулятор	1	Продуктивність до 33 тис. яєць/год, матеріал – нержавіюча сталь 316, кількість яєць в лотку – 60 шт.
XK-79, XK- 88, XK-110	KX-11/75	Холодильна кімната	3	Розмір 2560*2560*2200 мм, температура - 2-8 °С.
C3-80	Bionom- A2	Ламінарний стіл для збору вірусомісного матеріалу	1	Освітлення (діодна лампа) – 700/1000 Лм/Люкс, матеріал – нержавіюча сталь AISI-304, споживана потужність – 325 Вт, клас встановлення HEPA-фільтра – H14, середня швидкість повітряного потоку – 0,3 м/с, ступінь

				рециркуляції повітря в боксі 75%, блок керування – електричний, захисний екран – розпашний.
P-83		Реактор для інактивації вірусомісного матеріалу	1	Об'єм 2 м ³ , перемішування лопатевою мішалкою, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304, напруга – 380 В, продуктивність – 500 л/год, максимальна температура - 60 °С.
36-91		Збірник для приготування тіомерсалу	1	Об'єм 50 л, матеріал – нержавіюча сталь AISI 430
P-97		Реактор для змішування водної фази з ад'ювантом	1	Об'єм 2 м ³ , перемішування турбінною мішалкою, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304, напруга – 380 В, продуктивність – 2000 л/год, максимальна температура - 60 °С.
P-99		Реактор для утворення емульсії	1	Об'єм 2 м ³ , перемішування турбінною мішалкою, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304, напруга – 380 В, продуктивність – 2000 л/год, максимальна температура - 60 °С.
Фп-104	МЗ-400Е4	Машина для вальцювання флаконів	1	Продуктивність – до 2000 фл/год, матеріал – нержавіюча сталь, потужність – 0,4 кВт, напруга – 220 В, діаметр корпусу тари – до 90 мм, діаметр горла тари – до 50 мм, тип тари – скло, пластик.
Ем-105, Ем- 106		Етикетувальна машина	1	Продуктивність – 30-100 шт/хв, розмір тари 30-200 мм (висота), 30-100 мм (довжина), потужність – 0,75 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча

				сталь SUS304, управління – сенсорний екран.
Фп-107	DPP-80	Автоматична блістерна лінія	1	-Продуктивність – 20-40 шт/хв, потужність – 2,5 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча сталь SUS304, управління – сенсорний екран.
Фп-108, Фп-109		Машина для палетування ящиків з флаконами	1	Продуктивність – 20-40 шт/хв, потужність – 1,5 кВт, напруга – 220 В, матеріал – нержавіюча сталь AISI 304.

«Примітки: Спрощений варіант обладнання підприємства БІОТЕСТЛАБ, що дозволено використовувати для напрацювання в курсовому проекті»

РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ВАКЦИНИ

ДР 1. Санітарна підготовка виробництва

Санітарна підготовка виробництва спрямована на зниження ризику контамінації напівпродукту під час виробничого процесу. Цей блок включає в себе допоміжні заходи, спрямовані на забезпечення асептичності та чистоти виробництва з метою забезпечення високої якості готового продукту. Санітарна підготовка включає наступні етапи:

1. Підготовка персоналу: Включає тренування персоналу щодо правил санітарії та гігієни, вимог безпеки, техніки використання миючих та дезінфікуючих засобів.

2. Приготування миючих та дезінфікуючих розчинів: Включає підготовку та налаштування робочих розчинів для очищення та дезінфекції обладнання, поверхонь та комунікацій.

3. Підготовка обладнання: Включає детальне очищення та підготовку обладнання для виробничого процесу. Це може включати демонтаж, мийку та збірку обладнання.

4. Підготовка комунікацій: Забезпечення чистоти та справності комунікаційних систем, включаючи трубопроводи, вентиляційні системи та інші засоби зв'язку.

Санітарна підготовка є важливим етапом у виробничому процесі, спрямованим на забезпечення безпеки та якості продукції.

ДР 1.1 Підготовка персоналу

Персонал підприємства проходить медичний огляд при прийомі на роботу і регулярно, не рідше одного разу на рік. Кожен працівник повинен дотримуватися чітких правил особистої гігієни, а контроль за їхнім здоров'ям здійснюється за допомогою "журналів здоров'я". Ті працівники, які мають ознаки респіраторних або інфекційних захворювань чи відкриті рани, не допускаються до процесів виробництва біотехнологічної продукції [51-55].

					НУХТ БТЕК 02.01.03 КР ПЗ			
Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата				
Розроб.		Середінський А.А			РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ВАКЦИНИ	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Красінко В.О.					55	103
Консультант						58		
Н. Контр. Н.						Кафедра БТМ		
Затверд.		Стабніков В.П						

Кожен працівник повинен мати вільний доступ до комплектів стерильного технологічного одягу та засобів індивідуального захисту, таких як маски, шапочки, бахіли, гумові рукавиці та окуляри. Перед початком роботи персонал зобов'язаний зняти прикраси, змити косметику, залишити всі речі в кімнаті для переодягання та продезінфікувати руки. Заборонено приносити на робоче місце їжу, будь-які сторонні предмети та верхній одяг.

Перед початком робочого процесу кожен працівник повинен ретельно вимити руки з милом протягом 2-3 хвилин під проточною водою. Під час роботи рукавиці часто оброблюють 70% етиловим спиртом. Контроль мікробної контамінації рук проводиться щодня під час виробничого процесу за допомогою змивів. Протягом робочого дня працівники мають виконувати санітарні вимоги, які стосуються їхньої ділянки, і дотримуватися правил особистої гігієни [56-60].

Технологічний одяг персоналу, який контактує з потенційно інфекційними матеріалами та використовується в приміщеннях з відповідним статусом, щодня після процесу підлягає пранню та стерилізації.

ДР 1.1.1 Навчання та перевірка знань персоналу

Особи, що допускаються до виробничих процесів повинні пройти інструктаж з охорони праці, бути ознайомленими з інструкцією з техніки безпеки та мати відповідну професійну підготовку. Перед початком роботи кожен працівник проходить підготовку, навчання і з періодичністю перепідготовку в процесі роботи. Підготовка також включає в себе здобуття необхідних навичок для забезпечення виробничого процесу, а у разі потреби підвищення кваліфікаційних знань. Це попередить випуск бракованої продукції та будь-які аварійні ситуації на підприємстві.

ДР 1.2 Підготовка миючих та дезінфікуючих розчинів

Перед початком виробничих процесів усе обладнання повинно пройти відповідну обробку дезінфікуючими та миючими розчинами для зниження ризику зараження цільового продукту. Розчини зберігаються в попередньо оброблених чистих тарах або контейнерах відповідно до терміну придатності і

попередньо марковані етикетками. Кожен день готується новий розчин, а заборонено його змішувати зі старим попередньо приготованим.

Дезінфікуючі розчини, що призначені для обробки приладів та приміщень, готують згідно з «Методичних рекомендацій щодо приготування і застосування робочих розчинів мийних, дезінфекційних, мийно-дезінфекційних засобів та антисептиків» затверджених Наказом МОЗ України від 14 грудня 2001 р. № 502 [60-64].

До дезінфікуючих засобів відносять: «Вінхлор 0,1%», «Віросан 0,25%», перекис водню 3%, NaOH 3%, 70% спирт етиловий та миючий засіб Віроклін 1%. Готові дезінфікуючі та миючі розчини зберігаються протягом одного дня, а етиловий спирт зберігається до завершення терміну придатності. Приготування дезінфікуючих розчинів відбувається відповідно до графіка, який переглядається кожні квартали, щоб уникнути резистентності бактерій та грибів.

Додатково до використання миючих та дезінфікуючих розчинів, в кінці робочого дня проводиться фумігація чистих приміщень за допомогою розчину формальдегіду.

ДР 1.2.1. Приготування спирту етилового 70%

Приготування етилового спирту згідно наказу МОЗ України №197 від 07.09.93 «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем» [65,66]. Для цього у ємності (Є-3) змішують через напіваавтоматичний дозатор (Д-1, Д-2) 675 мл 96% етилового спирту і 325 мл води очищеної.

ДР 1.2.2. Приготування дезінфікуючих розчинів ДР 1.2.2.1 Приготування «Вінхлор» 0,1%

Розчин готують в ємності (Є-6), додаючи 1-2 г засобу "Вінхлор" на 1 літр очищеної води за допомогою напіваавтоматичного дозатора (Д-5, Д-4). Цей засіб використовується для щоденного прибирання приміщень та обладнання відповідно до запланованого графіку. Для генерального прибирання концентрацію розчину збільшують до 0,2%, а час експозиції при цьому

зменшується у 2 рази з 30 до 15 хв.

ДР 1.2.2.2 Приготування «Віросан» 0,25%

Розчин «Віросану» 0,25% готують в ємності (Є-9) шляхом розведення 2,5 мл дезінфікуючого засобу на 1 літр очищеної води відважених через напівавтоматичний дозатор (Д-7, Д-8). Використовують для щоденного прибирання приміщень та обладнання згідно запланованого графіку. Для генерального прибирання концентрацію розчину збільшують до 0,5%, а час експозиції при цьому зменшується у 2 рази з 30 до 15 хв [67-70].

ДР 1.2.2.3 Приготування розчину перекису водню 3%

Розчин готується шляхом розведення 30% розчину H_2O_2 очищеною водою, які перед цим були відважені за допомогою напівавтоматичного дозатора (Д-11, Д-12) у ємності (Є-13). Перекис водню додається поступово, забезпечуючи перемішування для запобігання нагріванню. Такий розчин використовується у суміші з миючим засобом для дезінфекції. Термін зберігання розчину становить 1 доба [104].

ДР 1.2.2.4 Приготування розчину NaOH 3%

Розчин готується шляхом розведення 40% розчину NaOH очищеною водою, які перед цим були відважені за допомогою напівавтоматичного дозатора (Д-14, Д-15) у ємності (Є-16) з поступовим додаванням лугу у вигляді порошку та перемішуванням. Даний розчин використовується для інактивації вірусомісного матеріалу в посуді, яке використовується під час процесів. Час експозиції становить 30 хвилин. Термін зберігання розчину - 1 рік [71,72].

ДР 1.2.3. Приготування розчину миючого засобу синтетичного

Розчин миючого засобу готують з концентрату миючого засобу котрий було попередньо відважено за допомогою напівавтоматичного дозатора (Д-17, Д-18) у ємності (Є-19) за допомогою теплої очищеної води ($t=40^{\circ}C$). Для миття обладнання і комунікацій застосовують 1.0% розчин Вірокліну. Термін зберігання розчину – 1 доба.

ДР 1.3 Підготовка технологічного одягу

Персонал, який працює у чистих приміщеннях (класі чистоти В та С),

забезпечений стерильним технологічним одягом, окремим для кожного класу. Перед кожним робочим процесом одяг піддається вимиванню, висушуванню та стерилізації у паровому стерилізаторі. Технологічний одяг повинен бути виготовлений з міцної тканини, яка стійка до впливу хімічних речовин під час виробничих процесів, а також має фіксатори (зав'язки, кнопки, застібки) для надійної фіксації на тілі. Костюм складається з комбінезону, шлему та бахіл, які стерилізуються та дезінфікуються окремо один від одного.

У класах чистоти А/В персонал користується маскою для закриття обличчя, стерильними гумовими рукавичками, шапочкою для прикриття волосся, а також має на собі натільну білизну під технологічним костюмом. Рукавички надягаються поверх манжет комбінезона, а нижня частина комбінезона застібається у високі бахіли[73–77].

Для дотримання правил асептики в чистих приміщеннях одяг повинен відповідати наступним критеріям:

- Мінімізація контамінації продукту:
- Персонал повинен використовувати стерильний технологічний одяг.
- Зменшення можливості контакту одягу з навколишнім середовищем.
- Міцність та щільність матеріалу:
- Використання міцного та щільного матеріалу для надійного захисту від контамінації.

Повне покриття тіла:

- Костюм повинен закривати усю поверхню тіла, включаючи руки та ноги.
- Після кожного виробничого процесу проводиться:

Промивання:

- Прання костюму з використанням відповідних мийних засобів.

Стерилізація:

- Використання стерилізаційних методів, таких як теплова обробка,

для знищення мікроорганізмів.

Огляд:

- Ретельний огляд на зовнішні пошкодження або несправності фіксаторів.

У разі значних забруднень може використовуватися хімчистка - процедура для ефективного видалення забруднень.

Після всіх цих процедур одяг висушується та пакується у стерилізаційні пакети, які маркуються з вказанням дати, відділу виробництва та розміру або типу одягу. Режим стерилізації включає температуру 121°C, час 45 хв та тиск 0,02 МПа. Простерилізований костюм вважається стерильним протягом 14 діб, при відсутності будь-яких пошкоджень стерилізаційного пакету.

ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень

Підготовка виробничих приміщень включає миття та дезінфекцію приміщень, обладнання та комунікацій для підтримки відповідного класу чистоти. Обробка здійснюється згідно СОПів «Санітарна підготовка боксових та передбоксових приміщень», «Порядок очищення та дезінфекції інкубаторів сектора інактивованих ембріональних вакцин для птахівництва», «Порядок очистки та дезінфекції холодильної камери для зберігання проміжної продукції», «Інструкція з експлуатації, технічного обслуговування та санітарної підготовки ламінару». До дезінфікуючих засобів відносяться:

«Вінхлор 0,1%, 0,2%», «Віросан 0,25%, 0,5%», перекис водню 3%.

Для приміщень класу D допустима наявність від 500 до 200 життєздатних мікроорганізмів КУО/м³, для класу C – до 100 КУО/м³, а для класу чистоти B – до 10 КУО/м³, для класу чистоти A – до 1 КУО/м³. Підготовка виробничих приміщень відповідного класу чистоти включає в себе вологе прибирання з використанням миючих засобів, дезінфекцію та ультрафіолетове опромінювання [78-81].

Прибирання вирізняється на щоденне, генеральне і щорічне проведення. Щоденне прибирання виконується в кінці дня або після виробничих процесів, включає миття обладнання та робочих поверхонь за графіком з використанням

розчину миючого та дезінфікуючого засобу. Генеральне прибирання проводиться щотижня і охоплює обробку всіх поверхонь, включаючи підлогу, стіни, стелю, меблі та обладнання, використовуючи дезінфікуючі засоби з більшою концентрацією, але зі скороченим часом експозиції. Наприклад, для Вінхлору 0,2%, час експозиції складає 15 хвилин. Використані миючі засоби передаються на знешкодження рідких відходів.

Миття та дезінфекцію проводять в спецодязі, що відповідає класу чистоти приміщення. Весь інвентар також проходить дезінфекцію, шляхом витримування в миючому засобі. Кожному класу чистоти відповідає свій власний прибиральний інвентар, що позначено етикеткою.

Регулярно перевіряють мікробіологічну чистоту поверхонь і повітря у виробничих приміщеннях. Допускається не більше 10 колоній неспороутворюючих мікроорганізмів на 2-х чашках Петрі, при посіві змивів зі 100 см² поверхні [82-85].

Підготовку обладнання та комунікацій здійснюють до та після технологічного процесу. До цих робіт належить миття та дезінфекція обладнання і комунікацій з ополіскуванням водою. Обов'язково перевіряють справність обладнання та його герметичність. Миття здійснюють шляхом очищення внутрішніх і зовнішніх стінок за допомогою щітки та розчину миючого засобу.

ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій

Від чистоти та справності обладнання залежить якість сировини та кінцевої продукції. Підготовку обладнання та комунікацій здійснюють до та після технологічного процесу. До цих робіт належить миття та дезінфекція обладнання і комунікацій з ополіскуванням водою. Обов'язково перевіряють справність обладнання та його герметичність. Миття здійснюють шляхом очищення внутрішніх і зовнішніх стінок за допомогою щітки та розчину миючого засобу.

ДР 1.5.1 Мийка обладнання та комунікацій

Перед миттям обладнання вимикають від електричного струму. Видаляють пил та механічні забруднення за допомогою вологих ганчірок. Знімають з'ємні елементи обладнання.

Обладнання та комунікації миють 1% розчином миючого засобу за допомогою губок, щітки та серветок з безворсової тканини, температура розчину 40 °С.

ДР 1.5.2 Ополіскування обладнання та комунікацій

Після обробки, обладнання ополіскують очищеною водою. Залишки миючого засобу ретельно змиваються та перевіряється якість миття. Стічні води надходять на стадію знешкодження рідких відходів.

ДР 1.5.3 Дезінфекція обладнання та комунікацій.

Дезінфекцію обладнання проводять щодня та щотижнево. Щоденна обробка включає дезінфекцію поверхонь за допомогою дезінфікуючих засобів згідно графіку їх використання та очищеної води. Генеральне прибирання обладнання відбувається за використання дезінфікуючого розчину удвічі більшої концентрації. Комунікації промивають перегонкою дезінфікуючого розчину через кожний апарат. В кінці обладнання промивають очищеною водою декілька разів, а відпрацьовані розчини направляють на знешкодження рідких відходів. Періодично проводиться мікробіологічний контроль чистоти обладнання за допомогою змивів [86-90].

ДР 1.5.4 Перевірка на герметичність

Щодня здійснюється візуальна оцінка обладнання на правильність роботи (режим роботи інкубаторів, холодильних камер, термостатів), перевірка реакторів на щільність арматури, фланцеві з'єднання, шви. Пошкодження або несправність деталей повинні бути негайно усунені для повноцінного здійснення виробничих процесів. Обладнання перевіряють на герметичність за допомогою надлишкового атмосферного тиску (0,15-0,2 МПа) протягом 30 хвилин, спостерігаючи за показниками манометра. Для виявлення неполадок з обладнання, проводять пробні запуски та усувають недоліки.

ДР 1.5.5 Стерилізація обладнання та комунікацій

Стерилізацію обладнання проводять насиченою водяною парою при температурі $t=125-130$ °С і тиску 0,2 МПа протягом 1 години. Контролюється температура, тиск водяної пари та відсутність контамінантів (мікробіологічним методом).

ДР 2.1 Підготовка води очищеної

При виробництві вакцини на деяких стадіях використовують очищену воду та воду для ін'єкцій. Воду використовують при приготуванні фосфатно-сольового буферу, розчину формальдегіду, приготування дезінфікуючих та миючих розчинів, при митті приміщення та обладнання, інкубації яєць.

На підприємстві воду очищену одержують з водопровідної води, що пройшла через систему комплексного очищення води Есотіх, у вигляді колони.

Воду ін'єкційну отримують шляхом дистиляції, іонного обміну або іншим підходящим способом з води, що відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною.

Вода з трубопроводу подається до фільтру, що містить всередині іонообмінні матеріали. Очищення води методом іонного обміну полягає в зменшенні кількості жорстких солей (кальцій і магній), заліза, марганцю, амонію і органічних сполук. Принцип іонного обміну полягає в тому, що іонообмінні матеріали (іоніти) в картриджі фільтру вступають в реакцію з хімічними елементами води, що подається з трубопроводу і виробляють заміщення жорстких солей на м'які. При цьому змінюється іонна структура рідини і вода стає придатною для промислового використання.

ДР 2.1.1. Груба очистка води

Питна вода з трубопроводу подається до збірника (ЗБ-20), а потім за допомогою насосу (Н-21) у фільтр грубої очистки (Ф-22), де відбувається очищення води від частинок, розміром до 50 мкм. Для цього на підприємстві встановлено дисковий фільтр грубого очищення.

ДР 2.1.2. Іонний обмін

Вода з трубопроводу подається до фільтру (Ф-23), що містить всередині іонообмінні матеріали. Цей метод дозволяє проводити очищення води методом іонного обміну що дозволяє зменшити кількість солей (кальцій і магній) і збільшення м'яких солей (натрій).

ДР 2.1.3 Зворотний осмос

В спеціальній системі зворотного осмосу (ЗОМ-26) видаляють з води частинки розміром менше 0,001 мкм. Для цього воду попередньо подають до фільтр- пресу (Ф-24) після чого насосом (Н-25) передають до зацикленої системи ЗМО , де проходить крізь напівпроникну мембрану/

ДР 2.1.4 Зберігання очищеної води

Одержана вода очищена поступає самопливом під надлишком тиску у систему зберігання в ємність (ЗБ-27).

ДР 2.2 Підготовка води для ін'єкцій

Вода для ін'єкцій із збірника самопливом через фільтр (Ф-28) потрапляє до аквадистилятора (ДС-29). Вода подається по рециркуляційній петлі за допомогою насосів що містить (ДС-29). Доочищену воду направляють до збірника (ЗБ-30) в якому міститься ультрафіолетова лампа (УФ-31) для додаткового знезараження. Циркуляційним насосом (Н-32) вода постійно циркулює для унеможливлення контамінації

ДР 3. Підготовка повітря

Підготовка повітря проводиться для виключення можливості забруднення цільового продукту. Тому важливим є використання декількох типів фільтрів з різної ефективністю очистки.

При підготовці повітря необхідно дотримуватися наступних операцій:

- видалення механічних домішок та пилу;
- отримання повітря відповідної температури та волоДСТУі;
- видалення забруднюючих контамінантів;
- стиснення та транспортування повітря для подолання опору

повітропроводів.

ДР 3.1. Підготовка стисненого повітря

ДР 3.1.1. Забір повітря з атмосфери

Атмосферне повітря зверху захоплюється повітрозабірником (ПЗ-33) на висоті 15-20 метрів шляхом прокладання через забірну шахту. В цьому процесі концентрація забруднювачів стабілізується. Однак вологість, температура та рівень пилу у зібраному повітрі можуть варіюватися в залежності від сезону, погодних умов та географічного положення підприємства.

ДР 3.1.2. Очищення від механічних контамінантів і домішок

Для видалення домішок використовують коміркові фільтри (Ф-34) з розміром пор до 5 мікрон, які заповнені відповідним фільтруючим матеріалом. Фільтри попередньої очистки є надійними та простими в експлуатації. Вони розташовані перед компресором (К-39) і забезпечують очищення повітря на рівні до 80%.

ДР 3.1.3. Стискання і транспортування повітря

Стискання повітря здійснюється на компресорі (К-39) при тиску 0,5 МПа та температурі 150-200 °С. Конденсат відводиться. Нагнітання повітря відбувається через вентилятор при тиску 0,2 МПа.

ДР 3.1.4. Стабілізація термодинамічних показників повітря

Спочатку повітря надходить до теплообмінника (ТО-40), де охолоджується до температури $t=25-30$ °С (Теплообмінник трубчастого типу, охолоджує повітря за допомогою холодної води), потім до ресивера (РС-41), де відбувається стабілізація показників повітря до тиску 0,1 МПа, волоДСТУі 40-60%.

ДР 3.1.5. Очищення повітря на головних фільтрах

На головних фільтрах (Ф-42) відбувається очистка нагрітого повітря від частинок розміром менше 5 мкм і деяких мікроорганізмів, які потрапили в систему. Ступінь очистки – 95%.

ДР 3.1.6. Очищення повітря на індивідуальних фільтрах

Після очищення повітря на головних фільтрах, воно надходить на

індивідуальні фільтри (Ф-43), де затримуються часточки до 1,5 мкм і біологічні забруднення. Ступінь очистки від мікроорганізмів – 99,99%. Після очистки повітря надходить у трубопровід стисненого повітря. На цій стадії контролюють тиск в системі для виявлення частинок [91-95].

ДР 3.2. Підготовка стерильного повітря

ДР 3.2.1. Забір повітря з атмосфери

Забір повітря через повітрезабірник (ПЗ-33) з атмосфери відбувається на висоті 15-20 м через забірну шахту повітрезабірника, де концентрація контамінантів стабілізована. Вологість, температура повітря та кількість пилу залежить від пори року, погодних умов та географічного розташування підприємства.

ДР 3.2.2. Очищення від механічних контамінантів і домішок

Для очистки від домішок використовують коміркові фільтри (Ф-34), що заповнені фільтруючим матеріалом з розміром пор до 5 мкм. Фільтри попередньої очистки є надійними і зручними в експлуатації. Їх встановлюють перед вентилятором (В-35). Фільтр забезпечує очистку повітря до 80%. Фільтрувальні матеріали після використання знешкоджуються.

ДР 3.2.3. Стискання і транспортування повітря

Стискання повітря здійснюється на нагрівальній колонці (НК-36), для видалення вологи за допомогою насиченої водяної пари. Конденсат відводиться. Нагнітання повітря відбувається через вентилятор.

ДР 3.2.4. Очищення повітря на головних фільтрах

На головних фільтрах (Ф-37) відбувається очистка нагрітого повітря від частинок розміром менше 5 мкм і деяких мікроорганізмів, які потрапили в систему. Ступінь очистки – 95%.

ДР 3.2.5. Очищення повітря на індивідуальних фільтрах

Після очищення повітря на головних фільтрах (Ф-38), воно надходить на індивідуальні фільтри НЕРА, де затримуються часточки до 1,5 мкм і біологічні забруднення. Ступінь очистки від мікроорганізмів – 99,99%. Після очистки повітря надходить безпосередньо на виробництво у чисті приміщення В, С, D.

Здійснюється контроль на присутність мікробіологічної контамінації в повітрі.

ДР 4 Підготовка посуду та матеріалів для виробництва

Для виробництва інактивованої вакцини необхідно мати не лише ємності для готового продукту, але й пластикові ємності для зберігання водної фази (антигену), скляні флакони різних об'ємів (10 мл, 50 мл), ємності об'ємом 0,5 л та 5 л, а також пробки і ковпачки. Також потрібні інструменти та додаткові матеріали. Кожен вид посуду перед використанням у виробничому процесі повинен пройти етапи миття, ополіскування, висушування та стерилізації.

ДР 4.1 Підготовка гумових пробок та ковпачків

ДР 4.1.1 Перегляд гумових пробок та ковпачків

Гумові пробки та ковпачки надходять на склад від постачальника, де проходять візуальний огляд на наявність деформацій чи зовнішніх пошкоджень. Ті, що не відповідають стандартам, відділяються в окрему тару та маркуються етикеткою "Брак", після чого направляються на утилізацію.

ДР 4.1.2 Миття гумових пробок та ковпачків

Гумові пробки та ковпачки миють в миючих апаратах (АМ-44) 0,5% розчином миючого засобу та ополіскують очищеною водою. Мийку проводять при температурі 40-50 °С протягом 30 хв.

ДР 4.1.3 Стерилізація гумових пробок та ковпачків

Гумові пробки та ковпачки після миття та висушування (СП-45) фасують у стерилізаційні пакети та стерилізують насиченою водяною парою. Режим «Гума, пластик», температура - 121 °С, час стерилізації - 30 хвилин.

ДР 4.2 Підготовка лабораторного посуду

До основного лабораторного посуду, що використовується під час напрацювання вірусомісного матеріалу відносять флакони об'ємом 10 мл, 50 мл, а також скляні ємності по 0,5 л, 5 л.

ДР 4.2.1 Миття лабораторного посуду

Для знешкодження залишків вірусомісного матеріалу посуд слід піддати операції заливки розчином NaOH 3% протягом 1 години. При митті лабораторного посуду на виробництві використовують метод "трьох ванн" у

ручному режимі (АМ-57, АМ-48). Спочатку посуд промивають проточною водою ззовні та всередині для видалення залишків бруду. Наступним етапом є ополіскування посуду в трьох ємностях по черзі за допомогою очищеної води, після чого посуд ставлять вертикально для стікання води. Висушування та стерилізація тари проводяться в сушильній шафі (СШ-58, СШ,49) при температурі 105 °С протягом 1 години.

ДР 4.2.2 Стерилізація лабораторного посуду

Після стерилізації посуду, його пакують у пергаментний папір та використовують індикаторну стрічку для контролю процесу. Флакони об'ємом 50 мл, а також ємності на 0,5 л та 5 л обгортають пергаментом лише горло посуду. Стерилізацію чистого посуду проводять у паровому стерилізаторі (СП-59, СП-50) за температури 160-180 °С протягом 2 годин. Завершення стерилізації фіксують візуально за зміною кольору індикаторної стрічки на темний колір із світлого. Після стерилізації посуд витримують до повного охолодження, і лише після цього його використовують. Кожна ємність або упаковка повинна мати вказану дату стерилізації.

ДР 4.2 Підготовка пластикових ємностей

Антиген зберігається у пластикових ємностях, які можуть бути круглої або квадратної форми із ємністю 20 л, мають щільне закриття для збереження стерильності продукту. Після кожного використання ємності перевіряють наявність зовнішніх пошкоджень або вигинів, а ті, які не підлягають повторному використанню, відбраковуються.

ДР 4.2.1 Миття пластикових ємностей

Пластикові ємності після емульгації направляють на миття (АМ-51) та подальше використання в виробництві. Спочатку ємності промивають проточною водою ззовні та всередині. Після цього їх ополіскують очищеною водою у декілька повторних процесів зі струшуванням, а потім ставлять вертикально для стікання залишків води. Висушування тари відбувається в сушильній шафі (СШ-52) при температурі 105 °С протягом 1 години.

ДР 4.2.2 Стерилізація пластикових ємностей

Пластикові ємності пакують у пергаментний папір, використовуючи індикаторну стрічку та фольгу, яку обгортають навколо горла ємності. Стерилізацію чистих ємностей проводять у паровому стерилізаторі (СП-53) за таким режимом: температура 121 °С, час – 2 години, тиск 0,02 МПа. Завершення стерилізації фіксують візуально, спостерігаючи зміну кольору індикаторної стрічки на темний із світлого. Після процедури стерилізації ємності залишають до повного охолодження перед використанням. Кожна ємність має бути маркована зазначенням дати стерилізації.

ДР 4.3 Підготовка інструментів

Під час збору вірусомісного матеріалу також використовують зарані підготовані пінцети та металеві воронки, які очштуються та стерилізуються.

ДР 4.3.1 Миття інструменту

Інструменти після використання піддаються процедурі дезінфекції, що включає занурення та миття (з використанням розчину NaOH 3%) протягом 30 хвилин з метою знезараження. Після цього інструменти промивають проточною водою з додаванням 0,5% миючого засобу та використовують губку для кращого видалення залишків сировини. Далі проводиться декілька процесів ополіскування інструментів чистою водою, а після цього вони піддаються процесу сушіння протягом 1 години при температурі 25-30°C у спеціальній сушильній шафі.

ДР 4.3.2 Стерилізація інструменту

Чисті та висушені інструменти упаковують у пергаментний папір та стерилізаційні пакети. Процес стерилізації інструментів виконують у паровому стерилізаторі (СП-56), враховуючи параметри: температура 121°C, тривалість – 1 година, та тиск 0,02 МПа. Завершення стерилізації фіксують візуально, спостерігаючи зміну кольору індикаторної стрічки зі світлого на темний. Кожен стерилізаційний пакет маркують датою проведення процедури.

ДР 5 Приготування фосфатно-сольового буферу

Для приготування робочого розведення вірусу використовують ФСБ.

ДР 5.1 Підготовка компонентів

Перед приготуванням буферу, усі складові компоненти ретельно зважують на лабораторних вагах (Д-60) використовуючи щоразу чисту ємність та ложечку. В якості сировини для приготування розчину використовують ін'єкційну воду та солі. Вага кожного компоненту наведена у табл. 6.1

Таблиця 6.1. Складові компоненти фосфатно-сольового буферу

Назва речовини	Кількість речовини на 1000 мл
NaCl	8,0 г
KCl	0,2 г
KH ₂ PO ₄	0,24 г
Na ₂ HPO ₄	1,44 г
1М розчин HCl чи 1М розчин NaOH	Регулювання рН
Ін'єкційна вода	Додати до кінцевого об'єму 1000 мл

ДР 5.2 Розчинення компонентів

Для приготування фосфатно-сольового буферу, до реактору (Р-62) з мішалкою за допомогою дозатора (Д-61) вносять 900 мл стерильної води та завантажують наважки солі згідно таблиці. Після ретельного перемішування солей з водою, визначають за допомогою рН-метра рН розчину, що має становити $7,2 \pm 0,2$. Для регулювання рН використовують 1М розчини HCl та NaOH, перемішують та повторно визначають.

ДР 5.3 Фасування розчину та стерилізація

Готовий розчин ФСБ пройде фільтрацію для видалення залишків солей за допомогою фільтрувальної системи (Ф-63) з порами діаметром до 1,5 мкм. Після фільтрування розчин фасують у стерильні флакони об'ємом 0,5 л за допомогою апарата для розливу (ФП-64) та апарата для закупорювання (ФП-65). Пробки закриваються стерильними та автоматично стерилізуються при температурі 121°C та тиску 0,2 МПа протягом 30 хвилин. Фосфатно-сольовий буфер після стерилізації зберігається у холодильній камері при температурі 2-8 °C протягом 1 року.

ТП 6 Інкубація курячого яйця SPF

ТП 6.1 Перегляд та зберігання яйця перед закладкою

Після транспортування курячих яєць на виробництво, проводиться їх перевірка відповідно до стандартних операційних процедур (SOP) "Процедура прийому яєць для виготовлення інактивованих вакцин". Здійснюється відсіювання пошкоджених і непридатних яєць (таких як биті, забруднені або нестандартної форми), які не підходять для подальшого використання. Контейнери з яйцями, що потребують умовного огляду, маркуються і переміщуються до складського приміщення з температурою зберігання в межах 14-18°C протягом не більше 10 діб з моменту доставки. Перед постановкою на інкубацію яйця розкладають на решітки з тупим кінцем (пугою) догори та маркують. Підраховують кількість яєць та реєструють цю інформацію у журналі.

ТП 6.2 Закладка яйця в інкубатор

Яйця розміщують на інкубаційному візку, де вони витримують встановлений час експозиції перед тим, як їх перемістити до інкубатора, який налаштований на певний режим роботи. Промисловий інкубатор (ІН-68) розташований в приміщенні з класом чистоти D. Після цього яйця на решітках обробляють дезінфікуючим засобом (Вінхлор 0,1%) за допомогою дозатора (Д-67) з наступним розпиленням за допомогою спрейбола.

В інкубаторах проводиться регулярна заміна води кожні 7 днів, що виконується самоплином, і подача нової води через дозатор (Д-66). Також періодично здійснюється генеральне прибирання інкубатора з використанням мийних та дезінфікуючих засобів згідно графіку приготування розчинів.

Інкубатори обладнані ємностями з очищеною водою та нагріваючими елементами для забезпечення необхідного рівня волоДСТУі, а також вентиляторами для рівномірного розподілу вологи. Для дезінфекції води додається дезінфікуючий засіб у відповідній концентрації. Решітки на візку

повертають кожні 2 години.

Інкубація яєць проводиться за встановленими нормами технологічних параметрів, включаючи температуру ($37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$) та вологість (50-65%). Під час інкубації здійснюється біологічний контроль за розвитком ембріонів.

ТП 7. Зараження ембріонів в алантоїсну порожнину

ТП 7.1 Овоскопія яєць на заплідненість

Овоскопію проводять на 12-й день інкубації на допоміжному столі (О-69) непосредственно перед зараженням. Кожне яйце освітлюється за допомогою овоскопа, а неплідні яйця та яйця зі слабкими ембріонами відбирають та відправляють на утилізацію. Під час овоскопії відбирають життєздатні, активно рухливі курячі ембріони (КЕ) з добре розвинутими та наповненими кров'ю судинами. Важливо контролювати температуру та вологість, оскільки ці параметри мають великий вплив на процес інкубації. Контроль проводять тричі на день і фіксують у журналі з контролю мікроклімату. Сам процес овоскопії здійснюється в приміщенні з класом чистоти D. Після оцінки на заплідненість, решітки з яйцями переміщують у промисловий інкубатор ETALON-1000, розташований в приміщенні з класом чистоти B.

ТП 7.2 Приготування робочого розчину розведення

Після відбракування незапліднених яєць, проводять підрахунок життєздатних яєць та розраховують кількість робочого розчину для зараження. Доза зараження на 1 ембріон становить 0,2 мл.

Культури кожного штаму вірусу зберігаються в Банку культур, тканин та штамів вірусів при температурі -70°C . За день до отримання вірусомісного матеріалу формується заявка на потрібну кількість флаконів із матровою розплідкою вірусу, кожен з яких має наскрізну нумерацію. Переміщення матрової розплідки відбувається в флаконі з очищеною водою для

розморожування. Перед використанням флакон обробляється розчином етилового спирту 70%.

Робоче розчинення вірусів готують із матрової розплодки, враховуючи її титр інфекційної активності. Це виконується на стерильному фосфатно-сольовому буферному розчині у колбі (К-70 - Колба для робочого розчину) з рН $7,2 \pm 0,2$, що містить 10^4 - 10^6 ЕІД₅₀/0,2 мл. Матеріал зберігають у холодоагенті під час та до використання. Приготування розчину для кожного штаму вірусу проводять окремо, керуючись розрахунковим листом. Усі роботи з розведенням вірусу виконують під ламінарним потоком в приміщенні з класом чистоти В.

Для розведення вірусу використовують стерильні флакони об'ємом 10 мл та 500 мл. Спочатку за допомогою стерильної піпетки вводять фосфатно-сольовий буфер згідно з розрахунками, після чого додають відповідну кількість вірусу. Флакони ретельно перемішуються та закриваються стерильними гумовими пробками. Готовий розчин переливають у стерильну ємність для проведення зараження.

ТП 7.3 Напрацювання вірусомісного матеріалу (зараження)

Відібрані курячі ембріони обробляють дезінфікуючим розчином і послідовно розміщують на решітках для подальшого завантаження в машину для зараження (МЗ-74). Ця машина обладнана робочим розчином, системою пробиття яєць, системою дозування розчину та ін'єкційною системою з голками для одночасного зараження всіх яєць на решітці. Голка вводиться в яйце на глибину 1-1,5 см для проколювання хоріон-алантоїсної порожнини та введення вірусу в алантоїс. Заклеювання кожного яйця автоматично відбувається за допомогою дозуючої системи та розплавленого парафіну, які контролюються напівавтоматичними дозаторами (Д-71, Д-72, Д-73). Решітка з яйцями переміщується по транспортній лінії.

ТП 7.4 Інкубація яєць після напрацювання

Після зараження решіток з ембріонами повторно обробляють розчином Віросану за допомогою дозатора (Д-76), розміщують у промислових інкубаторах І-77 та інкубують при температурі $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ та відносній волоДСТУі, яку підтримують дозатором (Д-75) на рівні 50-65%.

ТП 7.5 Овоскопія яєць на специфічну/неспецифічну загибель

Облік неспецифічної загибелі проводять за допомогою овоскопу О-78 через 24 години (а для для ІБК-24, 36 годин, для СЗН - 24, 48,72 ,96 ,120 , НХ - 24, 48, 72, 96) та специфічної загибелі через 36-120 годин після зараження. Для приготування виробничої серії вірусу використовують ембріони після 36-120 годин культивування вірусів (ІБК – 36 год ; НХ – 96 год, СЗН – 120 год).

ТП 7.6 Охолодження заражених ембріонів

Після закінчення терміну культивування вірусу КЕ переміщують в холодильну камеру (ХК-79) для охолодження при температурі 2-8°C на 3-24 години (в залежності від кількості яйця).

ТП 8 Збір вірусовмісного матеріалу

Перед збором вірусовмісного матеріалу яйця з ембріонами залишаються при кімнатній температурі ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$) протягом 1-2 годин для зменшення конденсату на їх поверхні, а також для проведення дезінфекції шкаралупи. Шкаралупу яєць на решітках обробляють, плавлячи з використанням 96% етилового спирту та медичної вати. Важливо уникати перегріву яєць.

Процедуру збору алантоїсної рідини проводять під ламінаром (СЗ-80) в приміщенні з класом чистоти В. Для збору матеріалу використовують виключно стерильний посуд та інструменти. Стерильним пінцетом формують область над пугою діаметром до 1,5 см, розсуваючи край пуги і зливають алантоїсну рідину у ємність через тришаровий марлевий фільтр, встановлений на воронці. У разі потрапляння жовтка, крові або білка на марлю, здійснюється заміна фільтра.

ТП 9 Інактивація вірусовмісного матеріалу та зберігання проміжної продукції

ТП 9.1 Внесення інактиванту та інактивація вірусовмісного матеріалу

Вірусовмісний матеріал із попередньо наповнених пластикових ємностей, які були заповнені під ламінаром, переносять до реактора для проведення

процесу інактивації вірусу (Р-83). Додають розчин формаліну через дозатор (Д-81), а в разі необхідності розводять його водою для ін'єкцій. Розведення контролюється та подається дозатором (Д-82) із відомою концентрацією, так що кінцева концентрація формальдегіду в антигені становить 0,05%.

ТП 9.2 Інактивація вірусу

Інактивацію вірусу проводять в реакторі (Р-83) за температури 20-25°C впродовж 24 год при періодичному та ретельному перемішуванні (3-4 рази на добу).

ТП 9.3 Зберігання інактивованого антигену

Після інактивації вірусомісний матеріал пропускають через фільтр (Ф-84) за допомогою подальшого насосу (Н-86) та фасують у пластикові ємності (ФП-86). Після цього їх запаковують (ФП-87) відповідно до стандартів оперативної процедури (СОП) щодо пакування та готують до переміщення антигену в холодильну камеру (ХК-88). Зразки передають на склад та поміщають в холодильну камеру для зберігання протягом 1 року за температури 2-8°C. На кожен ємність наноситься етикетка "Карантин" та "Відповідає".

ТП 10 Приготування вакцини інактивованої

Для формування серії вакцини використовують тільки інактивований антиген, який є вільним від контамінації сторонньою мікрофлорою.

Здійснити розрахунок об'єму антигену інфекційного бронхіту курей (відповідно до кількості ГАО на дозу в межах 300-350 одиниць) для отримання об'єму вакцини, враховуючи кількість мінеральної олії.

ТП 10.1 Приготування та стерилізація розчину тіомерсалу

Для приготування розчину тіомерсалу в збірнику (ЗБ-91) послідовно додають в приміщенні з класом чистоти В, конкретну кількість тіомерсалу, що зважують за допомогою дозатора (Д-90) та вносять у ємність із фосфатно-сольовим буфером від ДР-5.3, що дозується через дозатор (Д-89).

Після ретельного перемішування розчину, він розливається у стерильні флакони об'ємом 0,5 л (використовуючи ФП-93 та ФП-94) та піддається

стерилізації в паровому стерилізаторі (СП-95) за такими параметрами: температура 121°C, тиск 0,2 Мпа, тривалість 30 хвилин. Під час стерилізації важливо забезпечити, щоб стерильність продукту була збережена. Зазначено, що вміст тіомерсалу в 1 л готового продукту становить 0,1 г/л, що вказує на концентрацію цього реагента в остаточному продукті.

ТП 10.2 Підготовка мінеральної олії

Мінеральну олію дозують (за допомогою Д-96) перед процесом емульгування та стерилізують в реакторі (Р-97) за такими параметрами: температура 121°C, тиск 0,2 Мпа, тривалість 2 години. Під час стерилізації важливо забезпечити постійне перемішування за допомогою мішалки. Після завершення стерилізації масляну фазу охолоджують до температури в межах 25-30°C. Процес відбувається у приміщенні класу чистоти В.

ТП 10.3 Змішування водної фази з ад'ювантом

Розчин з попередньої стадії за необхідності поступово перекачують насосом (Н-98) до реактора (Р-99), де відбувається змішування водної фази з масляним ад'ювантом та стабілізатором тіомерсалу. Це досягається додаванням вище зазначених компонентів у реактор згідно розрахункового листа, що визначає пропорції. Температура антигену та ад'юванту перед змішуванням повинна бути в межах 20±5°C. Для змішування у реактор подається стиснене стерильне повітря з тиском 0,3-0,4 атмосфери. Антиген завантажують у реактор за допомогою напіваавтоматичного дозатора (Д-100). Після завершення змішування реактор залишають увімкненим протягом 25-30 хвилин.

ТП 10.4 Емульгація водної і масляної фаз

Процес емульгування проводять у реакторі (Р-99) за допомогою поступового прокачування стерильної мінеральної олії з одного реактора в інший через насос Н-98. В реакторі для емульгування встановлений гомогенізатор, який безперервно працює до утворення емульсії. Швидкість подачі масляної фази складає 12-16 літрів на хвилину. Після завершення внесення масляної фази емульгацію проводять протягом 3 циклів, кожен тривалістю 60 хвилин.

ТП 11 Наповнення, закупорювання та обтиснення флаконів

Отриману емульсію фасують в асептичних умовах, дозуючи по 100-110 мл в стерильні скляні або пластикові флакони за допомогою фасувальної машини (ФП-102). Під час процесу фасування важливий контроль об'єму наповнення, який повинен залишатися в межах 100-110 мл. Процес фасування виконується в приміщенні з класом чистоти В.

Після наповнення умовах асептики флакони герметично закриваються стерильними гумовими пробками за допомогою машини (ФП-103). Потім флакони переходять на машину для закупорювання, де їх запікають алюмінієвими ковпачками (ФП-104). Закупорені флакони маркують (ЕМ-105) за допомогою статусної етикетки «Карантин», згідно СОП. Після цього флакони переміщують у приміщення карантинного зберігання, де зберігають за температури 2-8°C до виходу напівпродукту з карантину.

Продукцію, яка отримала позитивні результати аналізу ВКЯ, перевозять або переміщують у відділ пакування для подальшого процесу пакування.

ПМВ 12 Пакування, маркування, відвантаження

Процес маркування (етикетування) проводять за допомогою етикетувальної машини (ЕМ-106), а після цього продукцію складають у коробки з використанням машини для картонажу (ФП-107). Кожну одиницю споживчої тари маркують етикеткою, яка виготовлена типографським способом і відповідає затвердженому графічному макету. Етикетка повинна бути наклеєна рівно, без перекосів та зморшок. На етикетці вказується інформація про номер серії та термін придатності продукції.

Промарковані флакони упаковують у групову тару, використовуючи машину для палетування (ФП-108, ФП-109) затвердженого зразка. Кожну коробку додають листівки-вкладки та пересилають готову продукцію у приміщення карантинного зберігання. Вакцину зберігають у темному місці в холодильнику (ХК-110) при температурі 2-8°C. Також проводять контроль готової продукції за всіма показниками специфікації для контролю якості готової продукції.

ЗВ 13 Знешкодження відходів

По закінченню робочого дня використані матеріали та відходи упаковуються в сміттєві пакети й вивозяться за межі території підприємства до сміттєвих баків. Вивезення відбувається двічі на тиждень згідно графіку утилізації, що включає в себе використану сировину, чашки Петрі, змиви та інші відходи.

Для друкованих та пакувальних матеріалів застосовується механічне розрізання, після чого вони упаковуються у сміттєві пакети. Картонні ящики розрізаються на менші частини, які ретельно зав'язуються та зберігаються на складі до їх вивезення на подальшу переробку.

Сировину, яка використовується для виробництва інактивованої вакцини, після необхідних процесів переміщують у щільні поліетиленові пакети та зберігають у пластикових ящиках до моменту утилізації в холодильній камері.

Вода, що виникає після прибирання, розведення дезінфікуючих та миючих засобів, значно розріджується водою та стікає у каналізацію. Зразки антигену, які не піддаються інактивації, обробляються 3% розчином NaOH та остаточно промиваються водопровідною водою. [96-97].

РОЗДІЛ 7. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА

7.1. Карта контролю

Контроль виробництва здійснюється з метою отримання якісного продукту, що відповідає наведеним вище вимогам. Основні точки, параметри контролю та межі їх змін подані в таблиці 7.1

Таблиця 7.1. Контрольні точки виробництва

Назва стадії	Об'єкт контролю	Методи контролю	Періодичність перевірки	Нормативні характеристики
ДР 1.1 Підготовка персоналу Км/б 1.4	Мікробна контамінація	Мікробіологічний	1 раз на 2 тижні	Не більше КУО
ДР 1.2.1 Приготування розчину етилового спирту Кт 1.2.3 Кх 1.2.1	Концентрація розчину	Ваговий, аналітична хімія	Перед приготуванням	C = 70 %
ДР 1.2.2 Приготування дезінфікуючого розчину Кт 1.2.2 Кх 1.2.1	Концентрація розчину	Ваговий, аналітична хімія	Перед приготуванням	C (NaOH) = 3% C (Вінхлор) = 0,1% C (Віросан) = 0,25% T=1 доба
ДР 1.2.3 Приготування розчину миючого засобу Кт 1.2.1 Кх 1.2.1	Концентрація розчину	Ваговий, аналітична хімія	Перед приготуванням	C = 0,5 %
ДР 1.3 Підготовка технологічного одягу Км 1.3	Стерильність	Методи мікробіологічного аналізу	Після кожного процесу в технологічному одязі	Стерильність

<p>ДР 1.4 Підготовка виробничих приміщень Кт 1.4 Км 1.4</p>	<p>Мікробіологічна чистота</p>	<p>Методи мікробіологічного аналізу (змиви, чашки Петрі)</p>	<p>Після кожного процесу</p>	<p>Клас В: КУО/ м³<10 Клас С: КУО/ м³<100 Клас Д: КУО/ м³<200</p>
<p>ДР 1.5 Підготовка обладнання та комунікацій Кт 1.5</p>	<p>Стерильність, режим стерилізації, герметичність</p>	<p>Мікробіологічні методи аналізу (змиви), манометр</p>	<p>Після кожної операції</p>	<p>Стерильність, t = 121°C, p = 0,2 МПа, τ = 1 год.</p>
<p>ДР 1.5.3 Дезінфекція обладнання та комунікацій Кт 1.5.3 Км 1.5.3</p>	<p>Температура дезінфекції</p>	<p>Регулятор температури</p>	<p>Під час виробничого процесу</p>	<p>50-60 °С</p>
	<p>Тривалість дезінфекції</p>	<p>Годинник</p>		<p>2-3 год.</p>
	<p>Мікробна контамінація</p>	<p>Методи мікробіологічного аналізу</p>	<p>Після процесу</p>	<p>КУО<2</p>
<p>ДР 1.5.5 Стерилізація обладнання та комунікацій Кт 1.5.5</p>	<p>Тиск</p>	<p>Манометр</p>	<p>Після кожної операції</p>	<p>0,2 МПа</p>

Км 1.5.5	Температура стерилізації	Регулятор температур		140 °С
	Тривалість стерилізації	Годинник		1 год
	Мікробна контамінація	Мікробіологічні методи аналізу		КУО відсутні
ДР 2.1 Підготовка води очищеної КТ 2.1 Км 2.1	Мікробна контамінація, пірогенність, електропровідність, концентрація солей	Методи мікробіологічного аналізу, кондуктометр, солемір	Після кожної операції	КУО < 10 0/л, апірогенна, електропровідність 5-10 мкСм/см, концентрація солей 0,01%
ДР 2.2 Підготовка води для ін'єкцій КТ 2.2 Км 2.2	Мікробна контамінація, пірогенність, електропровідність, температура	Методи мікробіологічного аналізу, кондуктометр, термометр	Після кожної операції	Стерильна, апірогенна, електропровідність < 5 мкСм/см, t = 75 °С

ДР 3.1.1 Забір повітря з атмосфери Кт 3.1.1	Повітря з атмосфери, кількість частинок	Пропускна здатність повітрозабірника	Після кожної операції.	2000 частинок/ м ³
ДР 3.1.2 Очищення від механічних контамінантів і домішок Кт 3.1.2	Повітря з атмосфери, кількість частинок	Ефективність очистки повітря	Безперервно при подачі повітря.	E=80%
ДР 3.1.3 Стискання і транспортування повітря Кт 3.1.3	Тиск	Манометр	Після кожної операції.	P=0,25 МПа-нагнітання P=0,4 МПа-стискання
ДР 3.1.4 Стабілізація потоку повітря Кт 3.1.4	Температура	Термометр	Під час нагрівання	t=25 °C
	Вологість	Вологомір		W=40-60%

	Тиск	Манометр		0,2 МПа
<p>ДР 3.1.5 Очищення повітря на головних фільтрах Кт 3.1.5 Км 3.1.5</p>	Ступінь очистки	Ефективність очистки	Під час процесу	E=95%
	Вміст мікробних контамінантів	Мікробіологічні методи		< 2 КУО /м ³
	Вміст часток	Седиментація		200 часток/м ³
<p>ДР 3.1.6 Очищення повітря на індивідуальних фільтрах Кт 3.1.6 Км 3.1.6</p>	Ступінь очистки	Ефективність очистки	Безперервно при подачі повітря	E=99,99%
	Вміст мікробних контамінантів	Мікробіологічні методи		Відсутність м/о

	Вміст часток	Седи ме нта ція		10 часток/ м ³
ДР 3.2.1 Забір повітря з атмосфери Кт 3.2.1	Повітря з атмосфери , кількість частинок	Пропуск на здатність повітроза бір- ника	Після кожної операції.	2000 частинок/ м ³
ДР 3.2.2 Очищення від механічних контамінант ів і домішок Кт 3.2.2	Ступінь очистки повітря	Ефект ивність очист ки повітр я	Після кожної операції	E=80%
ДР 3.2.3 Стискання і транспортува ння повітря Кт 3.2.3	Тиск	Мано метр	Після кожної операції	P=0,2 МПа- нагнітання P=0,35 МПа- стискання
ДР 3.2.4 Очище ння повітря на головн их фільтра х Кт 3.2.4 Км	Ступінь очистки	Ефектив ність очистки	Під час процесу	E=95%
	Вміст мікробни х контамінантів	Мікробі ологічні методи		< 2 КУО /м ³

3.2.4	Вміст часток	Седи ме нта ція		200 часток/ м ³
<p>ДР 3.2.5 Очищення повітря на індивідуаль них фільтрах Кт 3.2.5 Км 3.2.5</p>	Ступінь очистк и	Ефектив ність очистк и	Безперервн о при подачі повітря	E=99,99%
	Вміст мікробних контамінанті в	Мікробі ологічні методи		Відсутність м/о
	Вміст часток	Седи ме нта ція		10 часток/ м ³
<p>ДР 4 Підготовка посуду та матеріалів для виробницт ва Кт 4 Км 4</p>	Температур а стерилізації	Регуля тор темпер атур	Після кожної операці ї	121 °С
	Тривалість стерилізаці ї	Годин ник		1 год

	Мікробна контамінація	Мікробіологічні методи аналізу		КУО відсутні
ДР 4.1 Підготовка пробок та ковпачків КТ 4.1 Км 4.1	Температура стерилізації	Регулятор температур	Після кожної операції	121 °С
	Тривалість стерилізації	Годинник		30 хв
	Мікробна контамінація	Мікробіологічні методи аналізу		КУО відсутні
ДР 4.2 Підготовка лабораторного посуду КТ 4.2 Км 4.2	Час стерилізації	Регулятор температур	Після кожної операції	160-180 °С
	Температура	Годинник		2 год.

	Мікробна контамінація	Мікробіологічні методи		КУО відсутні
ДР 4.3 Підготовка пластикових ємностей Кт 4.3 Км 4.3	Час стерилізації	Регулятор температур	Після кожної операції	120°C
	Температура	Годинник		2 год.
	Мікробна контамінація	Мікробіологічні методи		КУО відсутні
ДР 5 Приготування фосфатно- сольового буферу Кт 5 Кх 5 Км 5	Вміст компонентів , рН, стерильність	Ваговий, аналітична хімія, рН-метр, мікробіологічні методи	Після кожного приготування	Маса компонентів згідно розрахунку, стерильність , рН=7,3±0,2
ТП 6.2 Інкубація курячого яйця SPF Кт 6.2	Візуальний огляд, режим інкубації, час інкубації, мікробна	Візуально, гігрометр, термометр,	Кожна закладка яйця	Яйця без зовнішніх пошкоджень , правильної форми, t = 37,5±0,5°C, W = 50-65%,

Км 6.2	контамінація	годинник, мікробіологічні методи		$\tau = 11$ діб
ТП 7 Зараження ембріонів в алантоїсній порожнині Кт 7 Км 7	Робочий розчин – стерильність, точність розведення	Ваговий, мікробіологічні методи	Після кожного процесу	Стерильність, розведення 1:1000
ТП 7.4 Інкубація заражених курячих яєць Кт 7	Режим інкубації, час інкубації	Термометр, гігрометр, годинник	Після кожного процесу	$t = 37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$, $W = 50-65\%$, $\tau = 36$ год
ТП 7.6 Охолодження заражених ембріонів Кт 7.6	Час охолодження, температура охолодження	Термометр, годинник	Після кожної операції	$t = 2-8^\circ\text{C}$ $\tau = 3-12$ год.
ТП 8 Збір вірусомісного матеріалу Кт 8 Км 8	Стерильність антигену, температура	Мікробіологічний метод, термометр	Після кожної операції	Відсутність контамінантів, $t = 2-8^\circ\text{C}$

<p>ТП 9</p> <p>Інактивація антигену формальдегіду до м</p> <p>Кт 9</p> <p>Км 9</p> <p>Кх 9</p>	<p>Концентрація формальдегіду, об'єм інактиванту, режим роботи термостату, повнота інактивації (час)</p>	<p>Мірний циліндр, термометр, годинник</p>	<p>Після кожної операції</p>	<p>Об'єм формальдегіду згідно розрахунку, $t = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>$\tau = 24\text{ год.}$, титр вірусу $\geq 10^{9,0}$ ЕІД₅₀/мл</p>
<p>ТП 10.1</p> <p>Приготування розчину тіомерсалу</p> <p>Кт 10.1</p> <p>Км 10.1</p> <p>Кх 10.1</p>	<p>Концентрація тіомерсалу, стерильність</p>	<p>Ваговий метод, мікробіологічні методи контролю</p>	<p>Після кожної операції</p>	<p>Маса згідно розрахунку, стерильність</p>
<p>ТП 10.2</p> <p>Підготовка мінеральної олії</p> <p>Кт 10.2</p> <p>Км 10.2</p>	<p>Режим стерилізації, охолодження</p>	<p>Термометр, годинник</p>	<p>Після кожної операції</p>	<p>$t_{\text{стер}} = 121\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>$\tau = 2\text{ год}$</p> <p>$t = 25-30\text{ }^{\circ}\text{C}$</p>
<p>ТП 10.4</p> <p>Емульгування масляної і водної фаз</p> <p>Кт 10.4</p> <p>Км 10.4</p>	<p>Час роботи мішалки, температура, стабільність емульсії, стерильність</p>	<p>Годинник, термометр, мікробіологічні методи контролю, центрифуга</p>	<p>Протягом процесу</p>	<p>$t = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$</p> <p>$\tau = 45\text{ хв}$ стерильність, стійкість емульсії, $P = 0,3-0,4\text{ МПа}$</p>

ТП 11 Наповнення, закупорювання та обтиснення флаконів Кт 11 Км 11	Температура зберігання, стерильність, герметичність	Термометр, мікробіологічні методи контролю	Після кожної операції	$t = 2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, стерильність, герметично закриті
ПМВ 12 Пакування та маркування флаконів Кт 12	Якість маркування, упаковки, герметичності, пакування, температура зберігання	Візуально, відбір флаконів по 1 на кожні 500	Протягом процесу	$t = 2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, Відповідне маркування флакону та картонної коробки повна комплектація упаковки
ЗВ 13 Знешкодження відходів та викидів виробництва Кт 14 Кх 14 Км 14	Концентрація відходів	Кількісний хімічний та мікробіологічний аналіз	Кожного циклу	Відповідно до санітарних правил і норм

7.2. Методи контролю кінцевого продукту

7.2.1. Визначення стерильності отриманих вакцини

Стерильність визначається за методом розробленим згідно Е.Р. 9.3. 04/2011:20601 2.6.1. Для визначення контамінації бактеріальною та грибовою мікрофлорою відбирають три флакони вакцин. Вміст флаконів розчиняють стерильним ФСБ, в такій пропорції щоб 1,0 мл містив 1 дозу препарату та об'єднують у загальну пробу.

Випробування (Метод прямого посіву) проводять в спеціально обладнаному приміщенні в асептичних умовах ламінарного боксу класу А з використанням відповідних інструментів і стерильного посуду.

Досліджувані зразки:

Висівання з досліджуваним матеріалом в 10 пробірок з тіогліколевим середовищем (ТГС), користуючись стерильними піпетками. В пробірці висівають по 1,0 мл досліджуваного зразку. Під час посіву піпетки з пробами занурюють у середину середовища. Щоб запобігти аерації середовища вміст піпетки не видують до кінця. Як контроль стерильності середовища використовують ТГС тієї ж серії і дати виготовлення, яке використовували для дослідження.

Проведення дослідження:

- 5 пробірок з досліджуваним матеріалом та 3 пробірки з контролем середовища витримують у термостаті 14 діб за температури від 30-35°C для виявлення контамінації бактеріальною мікрофлорою;

- 5 пробірок з досліджуваним матеріалом та 3 пробірки з контролем середовища витримують у термостаті 14 діб за температури від 20-25°C для виявлення контамінації грибною мікрофлорою.

Посіви продивляються у розсіяну світлі періодично, але обов'язково в першу, потім у четверту – п'яту і в останню (14) добу культивування.

Облік результатів:

Ознаки контамінації бактеріальною і грибною мікрофлорою в пробірках служать: помутніння середовища порівняно з початковим станом; поява в ньому плівок або пластівців, осаду і пухирців газу.

Підтвердження контамінації:

При обліку результатів необхідно виключити наявність помутніння живильного середовища, викликаного консистенцією досліджуваного зразку. Наявність контамінації повинна бути підтверджена шляхом мікроскопії мазків, пофарбованих за Грамом, узятих з 2-3 засіяних пробірок, та результатами перевірки життєздатності виявлених клітин мікроорганізмів. Для цього з 1-3 пробірок, де виявлено ріст або наявне помутніння, викликане консистенцією досліджуваного зразку, проводять пересіви по 0,5 мл на 1-2 пробірки з 10,0 мл ТГС. Пересіви витримують за зазначених вище температур протягом 7 діб (або до появи росту).

У випадку підтвердження наявності росту б в одній із пробірок та ідентичності мікрофлори за морфологічними ознаками в посівах і пересівах, препарат вважають контамінованим

7.2.2. Визначення імуногенної ефективності

Матеріали та реактиви відповідно до К.Р. 9.3 01/2017: 0870: Шприци, флакони, тест-набори для виявлення антитіл до вірусів НХ, ІБК, СЗН методом ІФА (фірма IDEXX); Отримана вакцина (кінцевий продукт).

- 20 курчат 14-28-добового віку зі статусом ВПФ або серонегативних до збудників ньокаслської хвороби, інфекційного бронхіту, синдрому зниженості несучості курей.

Для дослідження з трьох флаконів відбирають стерильним шприцом по 2,0 мл вакцини, об'єднують в загальну пробу. Вакцину вводять внутрішньом'язово 10-ти курчатам в ділянці стегна або грудних м'язів в об'ємі 0,5 мл (10 т курчат залишають як контроль). Термін спостереження 5-8 тижнів. Після закінчення досліду від курей відбирають проби крові і готують проби сироватки (методом центрифугування).

Досліджують сироватки індивідуально методом ІФА на наявність антитіл до вірусів НХ, ІБК, СЗН згідно інструкції по використанню тест-наборів ІФА.

Вакцина вважається імуногенно ефективною, якщо при дослідженні методом ІФА через 5-8 тижнів після вакцинації у курчат виявлені специфічні антитіла до вірусів НХ, ІБК, СЗН в титрах, що вказані в настанові до тест-набору як захисні при їх відсутності у птиці контрольної групи.

7.2.3. Визначення безпечності вакцини

Безпечність визначають за методом розробленою відповідно до Е.Р. 9.3, 04/2013:50206.

Для дослідження з трьох флаконів відбирають стерильним шприцом по 20,0 мл вакцини, об'єднують в загальну пробу. Вакцину вводять внутрішньом'язово 10-ти курчатам 14-28 денного віку зі статусом ВПФ в ділянці стегна або грудних м'язів в об'ємі 1,0 мл (2 дози). Ін'єкцію роблять в два місця (зліва та справа) по 0,5 мл). термін спостереження 14 діб.

Результати:

Вакцину вважають нешкідливою якщо всі курчата залишаються здоровими впродовж 14 днів спостереження . При розтині курчат, на місці введення вакцини не повинно бути яскраво вираженої запальної реакції і некрозу тканин. Допускається наявність залишків ад'юванту, що не розсмоктався.

7.2.4. Визначення повноти інактивації вірусу НХ, ІБК, СЗН

Повноту інактивації вірусів проводять за методом розробленим відповідно до Е.Р. 9.3.01/2017:0970.

Повноту інактивації вірусів визначають шляхом зараження по 10 ембріонів на 10 добу інкубування пробою сировини після інактивації, в об'ємі 0,2 мл, в алантоїсну порожнину. Контролем слугують по 5 незаражених ембріонів (для кожного вірусу окремо). В подальшому інкубують ембріони протягом 96 годин при температурі 37 °С. По закінченні інкубації ембріони прохолоджують при 4-8 °С впродовж 12 годин, асептично відбираючи екстра ембріональну рідину (ЕЕР), досліджують у крапельній реакції ГА з 0,5-5 %-вою суспензією еритроцитів півня (дослідний буферний зразок).

Якщо результат негативний, то проводять два додаткових пасажі, використовуючи для зараження суміш ЕЕР, відібрану в різних об'ємах від кожного ембріона. При підтвердженні позитивного результату РГА дану серію сировини бракують.

7.3. Методи запобігання епізоотичній ситуації

Контроль персоналу при виробництві вакцин є критично важливим елементом для забезпечення якості та безпеки медичних продуктів. Ось кілька ключових аспектів контролю персоналу у виробництві вакцин:

Кваліфікація та навчання:

Всі працівники, які працюють у виробництві вакцин, повинні мати відповідну кваліфікацію та проходити систематичне навчання.

Регулярне підвищення кваліфікації допомагає персоналу бути в курсі останніх технологічних та регуляторних змін.

Ліцензування та сертифікація:

Ключовий персонал, зайнятий у виробництві вакцин, може бути обов'язково ліцензований або сертифікований згідно з відповідними медичними та фармацевтичними стандартами.

Особисті захисні засоби (ОЗЗ):

Персонал повинен використовувати відповідні ОЗЗ для захисту від можливих ризиків, пов'язаних із виробництвом та обробкою вакцин.

Медичні огляди:

Регулярні медичні огляди персоналу допомагають виявляти будь-які захворювання, які можуть впливати на їхню здатність працювати з вакцинами.

Контроль доступу:

Забезпечення обмеженого доступу до областей виробництва для уповноважених працівників для попередження можливих контамінацій та забезпечення безпеки виробничого процесу.

Системи відстеження та контролю якості:

Використання систем відстеження та контролю якості для моніторингу виробничих процесів та своєчасного виявлення відхилень від стандартів.

Аудит та перевірки:

Регулярні аудити та внутрішні перевірки систем забезпечують дотримання вимог та стандартів у виробництві вакцин.

Транспортування вірусних часток на підприємстві з виробництва вакцин вимагає особливої уваги і дотримання високих стандартів безпеки та біозахисту.

Основні аспекти транспортування вірусних часток на вакцинному підприємстві включають:

Спеціалізовані контейнери та упаковка:

Використання спеціалізованих контейнерів і упаковки, які забезпечують безпеку та непорушеність вірусних частинок під час транспортування.

Системи контролю температури:

Забезпечення стабільних температурних умов для уникнення деградації вірусних часток. Багато вакцин вимагають низьких температур для збереження стабільності.

Моніторинг умов транспортування:

Встановлення систем моніторингу, які відслідковують температуру, вологість та інші умови під час транспортування для вчасного виявлення та усунення відхилень.

Безпека персоналу:

Забезпечення належного навчання та інструктажу для персоналу, який працює з транспортними засобами, щоб уникнути можливого забруднення та забезпечити безпеку обробки вірусних часток.

Дотримання вимог до транспортування біологічних матеріалів:

Виконання всіх вимог та стандартів щодо транспортування біологічних матеріалів, як визначено міжнародними та національними регуляторами.

Заходи безпеки на випадок аварій:

Розробка та впровадження планів невідкладних ситуацій та заходів безпеки на випадок аварій або виникнення непередбачених ситуацій під час транспортування.

Ізоляція та контроль виїздів:

Забезпечення контрольованого доступу та ізоляції зон транспортування для уникнення можливого випадкового випуску вірусних часток у навколишнє середовище.

Дотримання міжнародних та національних правил і регуляцій:

Виконання всіх вимог щодо транспортування медичних матеріалів, встановлених відповідними міжнародними та національними органами.

Знешкодження відходів на виробництві вакцин є важливим аспектом забезпечення екологічної відповідальності та безпеки для навколишнього середовища. Основні принципи та методи знешкодження відходів у виробництві вакцин включають:

Автоклавування:

Відходи можуть бути піддані процесу автоклавування, що включає теплову обробку за високого тиску та температури для знищення мікроорганізмів.

Хімічне оброблення:

Застосування хімічних речовин для дезінфекції та знешкодження відходів.

Стерилізація:

Процеси стерилізації, такі як випромінювання або використання етиленоксиду, можуть бути використані для забезпечення стерильності та знешкодження відходів.

Сепарація та переробка:

Розділення відходів на різні компоненти для подальшої переробки або використання для вторинного використання.

Біологічна обробка:

Використання мікроорганізмів або бактерій для біологічного розкладання відходів.

Ефлюентні системи:

Впровадження ефективних систем обробки стічних вод для забезпечення безпечного видалення рідких відходів.

Мінімізація відходів:

Впровадження методів та технологій для мінімізації відходів ще на етапі їх створення.

Використання вторинних ресурсів:

Переробка відходів для використання як вторинних ресурсів, якщо це можливо.

Відповідність стандартам:

Забезпечення дотримання встановлених стандартів та регуляцій щодо обробки та видалення відходів у фармацевтичній та медичній промисловості [98-100]

РОЗДІЛ 8. АНАЛІТИЧНА НОРМАТИВНА ДОКУМЕНТАЦІЯ

Активнодіюча речовина. 1 доза вакцини – 0,1 мл містить:

Інактивованій антиген	0,03 мл
штам серотипу <i>ND Clone30 (НХ)</i>	$\geq 8,5 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації
штам <i>Mass-41</i> серотипу <i>QX (ІБК)</i>	$\geq 6,8 \lg \text{ЕІД}_{50}$ до інактивації
штам <i>127 (СЗН)</i>	$\geq 3 \log_2 \text{ГАО}$ до інактивації

Допоміжні речовини:

мінеральне масло

масляний ад'ювант (суміш Span-80 та Tween-80)

формальдегід

тіомерсал

Зовнішній вигляд та фізико-хімічні характеристики. Масляна емульсія білого кольору (допускається відтінки рожевого, світло-коричневого, жовтого). Залишок формальдегіду у готовому препараті має бути не більше 0,5 г/л.

Форма випуску. Вакцина розфасована у флакони із пластику або скла по 1000, 2000 або 5000 доз вакцини, закриті гумовими пробками та закатані алюмінієвими ковпачками.

Імунобіологічні властивості. Вакцина забезпечує захист щепленої птиці від захворювання СЗН, ІБК, НХ починаючи з 14 доби після введення. Лікувальними властивостями не володіє. Тривалість імунітету 35-40 тижнів [132-135].

НУХТ БТЕК 02.01.03 КР ПЗ							
Змн.	ЛистЛ	№ докум.№	Підпис	Дата			
Розроб.		Середінський А.А			Літ.	Арк.	Аркушів
Перевір.		Красінко В.О.				96	103
Консультант					100		
Н. Контр. Н.					Кафедра БТМ		
Затверд.		Стабніков В.П					

СПЕЦИФІКАЦІЯ

Назва показника	Допустимі межі	Методи контролю
<u>Опис</u>	Емульсія білого (допускається відтінки рожевого, світло-коричневого, жовтуватого) кольору, без видимих механічних включень	За п.1 АНД, візуально
<u>Стабільність емульсії</u>	Має бути стабільна	За п.2 АНД
<u>Кінематична вязкість</u>	$\leq 200 \text{ мм}^2/\text{с}$	За п. 3 АНД, (Е.Р. 01/2008:20208)
<u>Стерильність</u>	Має бути стерильна	За п. 4 АНД, (Е.Р. 9,3, 04/2011:20601, 2.6.1)
<u>Іммуногенна ефективність</u>	Має бути імуногенною	За п. 5 АНД, (Е.Р. 9.3 01/2017:0870)
<u>Нешкідливість</u>	Має бути нешкідлива	За п. 6 АНД, (Е.Р. 9.3 04/2023:50206)
<u>Повнота інактивації</u>	Має бути інактивована	За п. 7 АНД, (Е.Р. 9.3 07/2017;0870)
<u>Залишкова кількість формальдегіду</u>	$\leq 200 \text{ г/л}$	За п. 8 АНД, ДФУ, (Е.Р. 01/2008:20418)
<u>Пакування, маркування</u>	Флакони мають бути правильно марковані та щільно закупорені без тріщин. Ковпачок не повинен прокручуватись при прикладенні середнього зусилля	За п. 9 АНД, візуально

1. Опис

Визначення зовнішнього вигляду, кольору, наявності механічних домішок, тріщин флаконів, етикетування проводять візуально та переглядають у пронизуючому світлі.

Під час перевірки вакцина повинна представляти собою емульсію білого (допускається відтінки рожевого, світло-коричневого, жовтуватого) кольору, без видимих механічних включень.

2. Стабільність емульсії

Стабільність емульсії визначають методи центрифугування вакцини

Обладнання та матеріали:

- Центрифуга лабораторна з прискоренням ротора до 6000 об/хв;
- Піпетки скляні мірні за ДСТУ 29230;
- Пробірки центрифужні скляні об'ємом не менше 14 мл;
- Зразок вакцини;

Флакони, після інтенсивного збовтування протягом 15-30 с, відбирають і вносять по 8,0 мл вакцини в 2 центрифужні пробірки. Пробірки з вакциною центрифугують при 3000 об/хв протягом 20 хвилин. Після чого вимірюють висоту стовпа прозорої фракції в усіх пробірках.

Обробка результатів:

Емульсію вважають стабільною, якщо після центрифугування в пробірках висота стовпа прозорої фракції. Що може утворюватися в верхній частині не перевищувати 30 мм. Не допускається після центрифугування появи прозорої фракції на дні пробірки або повного розшарування емульсії.

3. Кінематична в'язкість

Вимірювання кінематичної в'язкості здійснюється методом розробленим згідно до Е.Р. 9.3 01/2008. В'язкість повинна становити не більше ≤ 200 мм²/с.

Матеріали та реактиви

Посуд: циліндри, стакан

Обладнання:

- Віскозиметр ВПЖ-2 ІСО 3104-84
- Термометр ДСТУ 215-83
- Секундомір ДСТУ 5072-82
- Папір фільтрувальний ДСТУ 12026-86
- Вода дистильована ДСТУ 6709-82
- Віскозиметр типу ВУ ДСТУ 1532-82

Визначення в'язкості суспензії вакцини у капілярному напів автоматичному віскозиметрі полягає у вимірі часу витікання певного об'єму випробуваного об'єму під впливом сили тяжіння. Випробування проводять при температурі 20 °С. Для проведення аналізу підбирають віскозиметр із таким діаметром капіляра, щоб час витікання суспензії становив не менш ніж $\leq 200 \text{ мм}^2/\text{с}$.

Зразок суспензії завантажують в прилад та вибирають функцію визначення в'язкості. Після очікування отримуємо роздруківку з результатами дослідження.

4. Стерильність

Стерильність визначається за методом розробленим згідно Е.Р. 9.3. 04/2011:20601 2.6.1. Для визначення контамінації бактеріальною та грибовою мікрофлорою відбирають три флакони вакцин. Вміст флаконів розчиняють стерильним ФСБ, в такій пропорції щоб 1,0 мл містив 1 дозу препарату та об'єднують у загальну пробу.

Випробування (Методом прямого посіву) проводять в спеціально обладнаному приміщенні в асептичних умовах ламінарного боксу класу А з використанням відповідних інструментів і стерильного посуду.

Досліджувані зразки:

Висівання з досліджуваним матеріалом в 10 пробірок з тіогліколевим середовищем (ТГС), користуючись стерильними піпетками. В пробірки висівають по 1,0 мл досліджуваного зразку. Під час посіву піпетки з пробами занурюють у середину середовища. Щоб запобігти аерації середовища вміст піпетки не видують до кінця. Як контроль стерильності середовища використовують ТГС тієї ж серії і дати виготовлення, яке використовували для дослідження.

Проведення дослідження:

- 5 пробірок з досліджуваним матеріалом та 3 пробірки з контролем середовища витримують у термостаті 14 діб за температури від 30-35°C для виявлення контамінації бактеріальною мікрофлорою;

- 5 пробірок з досліджуваним матеріалом та 3 пробірки з контролем середовища витримують у термостаті 14 діб за температури від 20-25°C для виявлення контамінації грибною мікрофлорою.

Посіви проривляються у розсіяну світлі періодично, але обов'язково в першу, потім у четверту – п'яту і в останню (14) добу культивування.

Облік результатів.

Ознаки контамінації бактеріальною і грибною мікрофлорою в пробірках служать: помутніння середовища порівняно з початковим станом; поява в ньому плівок або пластівців, осаду і пухирців газу.

Підтвердження контамінації:

При обліку результатів необхідно виключити наявність помутніння живильного середовища, викликаного консистенцією досліджуваного зразку. Наявність контамінації повинна бути підтверджена шляхом мікроскопії мазків, пофарбованих за Грамом, узятих з 2-3 засіяних пробірок, та результатами перевірки життєздатності виявлених клітин мікроорганізмів. Для цього з 1-3 пробірок, де виявлено ріст або наявне помутніння, викликане консистенцією досліджуваного зразку, проводять пересіви по 0,5 мл на 1-2 пробірки з 10,0 мл ТГС. Пересіви витримують за зазначених вище температур протягом 7 діб (або до появи росту).

У випадку підтвердження наявності росту б в одній із пробірок та ідентичності мікрофлори за морфологічними ознаками в посівах і пересівах, препарат вважають контамінованим

5. Визначення імуногенної ефективності

Матеріали та реактиви відповідно до К.Р. 9.3 01/2017: 0870: Шприци, флакони, тест-набори для виявлення антитіл до вірусів НХ, ІБК, СЗН методом ІФА (фірма IDEXX); Отримана вакцина (кінцевий продукт).

- 20 курчат 14-28-добового віку зі статусом ВПФ або серонегативних до збудників ньокаслської хвороби, інфекційного бронхіту, синдрому зниженості несучості курей.

Для дослідження з трьох флаконів відбирають стерильним шприцом по 2, 0 мл вакцини, об'єднують в загальну пробу. Вакцину вводять внутрішньом'язово 10-ти курчатам в ділянці стегна або грудних м'язів в об'ємі 0,5 мл (10 т курчат залишають як контроль). Термін спостереження 5-8 тижнів. Після закінчення досліду від курей відбирають проби крові і готують проби сироватки (методом центрифугування).

Досліджують сироватки індивідуально методом ІФА на наявність антитіл до вірусів НХ, ІБК, СЗН згідно інструкції по використанню тест-наборів ІФА.

Вакцина вважається імуногенно ефективною, якщо при дослідженні методом ІФА через 5-8 тижнів після вакцинації у курчат виявлені специфічні антитіла до вірусів НХ, ІБК, СЗН в титрах, що вказані в настанові до тест-набору як захисні при їх відсутності у птиці контрольної групи.

6. Безпечність

Безпечність визначають за методом розробленою відповідно до Е.Р. 9.3, 04/2013:50206.

Для дослідження з трьох флаконів відбирають стерильним шприцом по 20,0 мл вакцини, об'єднують в загальну пробу. Вакцину вводять внутрішньом'язово 10-ти курчатам 14-28 денного віку зі статусом ВПФ в ділянці стегна або грудних м'язів в об'ємі 1,0 мл (2 дози). Ін'єкцію роблять в два місця (зліва та справа) по 0, 5 мл). термін спостереження 14 діб.

Результати:

Вакцину вважають нешкідливою якщо всі курчата залишаються здоровими впродовж 14 днів спостереження . При розтині курчат, на місці введення вакцини не повинно бути яскраво вираженої запальної реакції і некрозу тканин. Допускається наявність залишків ад'юванту, що не розсмоктався.

7. Визначення повноти інактивації вірусу НХ, ІБК, СЗН

Повноту інактивації вірусів проводять за методом розробленим відповідно до Е.Р. 9.3.01/2017:0970.

Повноту інактивації вірусів визначають шляхом зараження по 10 ембріонів на 10 добу інкубування пробою сировини після інактивації, в об'ємі 0,2 мл, в алантоїсну порожнину. Контролем слугують по 5 незаражених ембріонів (для кожного вірусу окремо). В подальшому інкубують ембріони протягом 96 годин при температурі 37°C. По закінченні інкубації ембріони прохолоджують при 2-8°C впродовж 12 годин, асептично відбираючи екстра ембріональну рідину (ЕЕР), досліджують у крапельній реакції ГА з 0,5-5 %-вою суспензією еритроцитів півня (дослідний буферний зразок).

Якщо результат негативний, то проводять два додаткових пасажі, використовуючи для зараження суміш ЕЕР, відібрану в різних об'ємах від кожного ембріона. При підтвердженні позитивного результату РГА дану серію сировини .

8. Визначення вільного формальдегіду за методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій області за ДФУ 2.2.25.

Інфрачервоні спектрофотометри застосовують для запису спектрів в області від 4000 см⁻¹ до 670 см⁻¹ (від 2.5 мкм до 15 мкм), деяких випадках до 200 см⁻¹ (до 50 мкм)

Приготовляють досліджуваний зразок з паралельний приготування контролю після чого вимірюють густину розчинів порівняння та вимірюють при довжині хвилі 628 нм, в кюветі з товщиною шару 1 см.

Розрахунок проводиться за виведеною статистичною формулою в автоматичному режимі за трьома контролюями.

9. Пакування, маркування.

Візуально визначають наявність тріщин у флаконах, відповідність до маркування. Щільність укупорки перевіряється шляхом прокручування ковпачка з середнім зусиллям. Результати перевірки записують в журнал апробації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Goran Gržinić , Agnieszka Piotrowicz-Cieślak ,Agnieszka Klimkowicz-Pawlas etc.Intensive poultry farming: A review of the impact on the environment and human health. Volume 858, Part 3, 1 February 2023, doi:10.1016/j.scitotenv.2022.160014. – p.14
- 2 Guest Editor,Yves Nys, Maureen Bain,etc. Avian diseases which affect egg production and quality . 27 Mar 2014. doi: 10.1533/9780857093912.3.376. – p.376 – 393
- 3 Sérgio Jorge, Odir Antônio Dellagostin. The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches. Volume 1, Issue 1, January–December 2017. doi.org:10.1016/j.biori.2017.10.001. – p.9
- 4 Different Types of Vaccines.History of vaccines.2022.Електронний ресурс: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/what-do-vaccines-do/different-types-vaccines>
- 5 uiz-Aravena, M.; McKee, C.; Gamble, A.; Lunn, T.; Morris, A.; Snedden, C.E.; Yinda, C.K.; Port, J.R.; Buchholz, D.W.; Yeo, Y.Y.; et al. Ecology, evolution and spillover of coronaviruses from bats. *Nat. Rev. Microbiol.* **2022**,*20*, 299–314.
- 6 RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY.National Human Genom Research Institute.2023. Електронний ресурс: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Recombinant-DNA-Technology#:~:text=Recombinant%20DNA%20technology%20involves%20using,referred%20to%20as%20recombinant%20DNA.>
- 7 Varsha Gupta, Manjistha Sengupta, Jaya Prakash,Production of Recombinant Pharmaceutical Proteins.23 October 2016. doi: 10.1007/978-981-10-0875-7_4.p.77-101
- 8 Zahra Ghaemmaghamian, Reza Zarghami, Gavin Walker. Stabilizing vaccines via drying: Quality by design considerations.Vol 187.August 2022,doi.org:10.1016/j.addr.2022.114313. – p.313-320
- 9 ВАКЦИНИ. Фармацевтична енциклопедія.2004. Електронний ресурс:<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1658/vakcini>Електронний ресурс:
- 10 Shouzhi Yu, Yangyang Wei, Hongyang Liang,etc.Comparison of Physical and Biochemical Characterizations of SARS-CoV-2 Inactivated by Different Treatments.Vol 14,Part 9,31 August 2022. doi: 10.3390/v14091938.p.2-4

- 11 Thomas Wilton, Glynis Dunn, a David Eastwood. Effect of Formaldehyde Inactivation on Poliovirus. Vol 88, Part 23, 2014, doi: 10.1128/JVI.01809-14. p.14-16
- 12 Alessio Facciola, Giuseppa Visalli, Antonio Laganà. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. Vol 10, Part 5. 2022, doi: 10.3390/vaccines10050819. p.19-22
- 13 Emna Benzarti, Mutien Garigliany. In Vitro and In Vivo Models to Study the Zoonotic Mosquito-Borne Usutu Virus. 2020. doi: 10.3390/v12101116 p.1116
- 14 Peng He, Yening Zou, Zhongyu Hu. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. Vol 10 Part 2, 2015 doi:10.1080/21645515.2014.1004026. p.26-30
- 15 K.A. Schat. Vaccines and Vaccination Practices: Key to Sustainable Animal Production. 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-52512-3.00189-3. p.315–332.
- 16 Vincent Guyonnet. Are current avian influenza vaccines a solution for smallholder poultry farmers. 2020. doi: 10.12688/gatesopenres.13171.1. p.122
- 17 Helen Petousis-Harris. Vaccine injection technique and reactogenicity--evidence for practice. 2008. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.08.052. p.6299-6304
- 18 Paul Steinberg, M.D., and Philip S. Norman, M.D. Mechanism of action of mineral oil adjuvants, Vol 51 Part 4. 1973. doi: 10.1016/0091-6749(73)90143-7. p.238-244
- 19 Emily J. Aston Brian J. Jordan, Susan M. Williams. Effect of Pullet Vaccination on Development and Longevity of Immunity. 2019. doi: 10.3390/v11020135. p.135
- 20 Md. Safiul Alam Bhuiyan, Zarina Amin, Ag Muhammad Sagaf Abu Bakar. Factor Influences for Diagnosis and Vaccination of Avian Infectious Bronchitis Virus (Gammacoronavirus) in Chickens. 2021. doi: 10.3390/vetsci8030047. p.47
- 21 Md. Saiful Islam. A Comprehensive Review on Bacterial Vaccines Combating Antimicrobial Resistance in Poultry. 2023. doi: 10.3390/vaccines11030616. p.616
- 22 Ignjatović, S Sapats. Avian infectious bronchitis virus. Vol 19, Part 2, August 2000, doi: 10.20506/rst.19.2.1228. p.493-500
21. Nakanishi, M.; Soma, J.; Takahashi, S.; Matsune, K.; Ono, M.; Oosumi, T. Detection and isolation of QX-like infectious bronchitis virus in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2022, 84, 1520–1526. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

22. Saito, H.; Nakagawa, K.; Kitamura, Y.; Kuwata, K.; Tanaka, E. Molecular survey of infectious bronchitis virus on poultry farms in Gifu Prefecture, Japan from 2021 to 2022 by RT-PCR with an enhanced level of detection sensitivity for the S1 gene. *J. Vet. Med. Sci.* 2022, 84, 1157–1163. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Kusters, J.G.; Niesters, H.G.; Bleumink-Pluym, N.M.; Davelaar, F.G.; Horzinek, M.C.; Van der Zeijst, B.A. Molecular epidemiology of infectious bronchitis virus in The Netherlands. *J. Gen. Virol.* 1987, 68, 343–352. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. 6th Meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE). 24–25 October 2006. –p.12
25. Chen B. Y., Hosi S. Histopathology and immunochemistry of renal lesions due to infectious bronchitis virus in chickens. *Avian Pathol.* Vol.25,1996.p.269-283.
26. Emna Benzarti, Mutien Garigliany. In Vitro and In Vivo Models to Study the Zoonotic Mosquito-Borne Usutu Virus. 2020. doi: 10.3390/v12101116 p.1116
27. Birgit Makoschey. Modes of vaccine administration at a glance. 2015. doi: 26697711.p.451-455
28. Christian Herzog. Influence of parenteral administration routes and additional factors on vaccine safety and immunogenicity: a review of recent literature. 2014. doi: 10.1586/14760584.2014.883285.p.399-415
29. «БіоТестЛаб» – лідер на ветеринарному ринку України. URL: <https://www.biotestlab.ua>
30. Про внесення змін до Закону України "Про ветеринарну медицину" : Закон України від 16.11.2006 р. № 361-V URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/361-16#Text>.
31. WHOCC - ATCvet Index. WHOCC - Home. URL: https://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/?code=I01
32. Наказ від 08.09.2008 №182 «Про затвердження переліку ветеринарних препаратів, реалізація та використання яких потребує рецепту». Avian infectious bronchitis. OIE Terrestrial Manual. 2021. Chapter 3.3.2. P. 796– 809. [Наказ № 182 від 08.09.2008 Про затвердження переліку ветеринарних препаратів, реалізація та](#)

33. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з ветеринарної практики : Постанова Каб. Міністрів України від 04.11.2015 р. № 896. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/896-2015-п#Text>

34. Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб : Наказ МОЗ України від 29.07.2003 р. № 358 : станом на 5 серп. 2022 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0693-03#Text>

35. Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації : Настанова від 18.05.2013 р. № 398. [Content farm 2 2.indd \(sphu.org\)](#)

36. Державна Фармакопея України. 2-ге вид. Харків : Укр. наук. фармакопе. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. [Content farm 2 2.indd \(sphu.org\)](#)

37. ДСТУ ISO 14644-1:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1-2. Класифікація чистоти повітря. Чинний від 2012-01-01. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2010. [Content farm 2 2.indd \(sphu.org\)](#)

38. ДСТУ EN 1822-1:2019. Фільтри повітряні високоефективні (ЕРА, НЕРА і ULPA). Частина 1. Класифікація, випробування експлуатаційних характеристик, маркування. Чинний від 2020-01-01. Вид. офіц. Київ, 2019. [ДСТУ EN 1822-1:2019 Фільтри повітряні високоефективні \(ЕРА, НЕРА і ULPA\). Частина 1. Класифікація, випробування експлуатаційних характеристик, маркування \(EN 1822-1:2019, IDT\) \(budstandart.com\)](#)

39. ДСТУ 8118:2015. Яйця курячі інкубаційні. Технічні умови. На заміну РСТ УССР 1924-82 ; чинний від 2017-01-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2015. [ДСТУ 8118:2015 Яйця курячі інкубаційні. Технічні умови \(budstandart.com\)](#)

40. ДСТУ 34310-2017. Засоби лікарські для ветеринарного застосування. Методи визначення залишкових кількостей мертіюляту, фенолу, формальдегіду. Чинний від 2018-07-01. Перегляд. офіц. Москва: Стандартінформ, 2016. ДСТУ 34310-2017

41. ДСТУ 32770-2014. Добавки харчові. Емульгатори харчових продуктів. Терміни та визначення. Чинний від 2015-01-01. Перегляд. офіц. Москва : Стандартінформ, 2015. Ск

42. ДСТУ 32770-2014 Добавки харчові. Емульгатори харчових продуктів. Терміни та визначення (dobavkam.net) ДСТУ ISO 14644-4:2012. Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію. Чинний від 2013-07-01. Вид. офіц. Київ : Мінекономрозвитку України, 2012.

https://www.bing.com/search?q=20.+ДСТУ+ISO+14644-4%3A2012.+Чисті+приміщення+і+пов%27язані+з+ними+контрольовані+середовища.+Частина+4.+Проектування%2C+будівництво+та+введення+в+експлуатацію.+Чинний+від+2013-07-01.+Вид.+офіц.+Київ+%3A+Мінекономрозвитку+України%2C+2012.&cvid=9a945300a9c540639185aedc5a9506c3&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzU1MmowajSoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531

43. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії : Настанова від 24.12.2020 р. № 3019.

<bing.com/ck/a?!&&p=3ceed936527d2cb8JmldHM9MTY5NjcyMzlwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNlLTZiY2ItMTNlOS1lNzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTE3MQ&ptn=3&hsh=3&fclid=1ff8f4ba-d43e-6bcb-13e9-e719d52c6a3f&psq=21.+Лікарські+засоби.+Належна+виробнича+практика.+Спеціальні+правила+належної+виробничої+практики+лікарських+засобів+передової+терапії+%3a+Настанова+від+24.12.2020+p.+№+3019.&u=a1aHR0cHM6Ly9jb21wZW5kaXVtLmNvbS51YS91ay9jbGluaWNhbC1ndWlkZWxpbmVzLXVrL3N0YW5kYXJ0aXphdHNpeWEtZmFybWF0c2V2dGJjaG5veWktdHJvZHVrdHNpeWktdG9tLTMvc3Qtbiltb3p1LTQyLTQtOS0yMDIwLw&ntb=1>

44. Наказ КМУ від 10.11.2017 №606 «Правила належної виробничої практики ветеринарних препаратів». Ваххінова. URL: [Наказ № 606 від 10.11.2017 Правила](#)

[належної виробничої практики ветеринарних препаратів. Редакція від 10.11.2017 | ZakonOnline - Право знати!](#)

45. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, спрямованих на проведення протиепізоотичних заходів. Київ : Рахунк. палата, URL: https://budget.rada.gov.ua/news/Rah_Palata/Zvit_diyaln_RP/77096.html.

46. Вивчення кінетики інактивації *P. multocida* при використанні димеру етиленіміну та формальдегіду / Б. Т. Стегній, А. І. Сосницький. Ветеринарна медицина. 2010. Вип. 94. С. 355-356.

https://www.bing.com/search?q=24.+Изучение+кинетики+инактивации+P.+multocida+при+использовании+димера+этиленимины+и+формальдегида+%2F+Б.+Т.+Стегний%2C+А.+И.+Сосницький.+Ветеринарна+медицина.+2010.+Вип.+94.+С.+355356&cvid=9d9c93f49e2a4cc58744be0b31c2b4e2&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzM0NWowajSoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531

47. ДСТУ ISO 979-2001. Натрію гідроксид технічний. Метод визначення лужності. Чинний від 2002-01-01. Перегляд. офіц. Київ : ДЕРЖСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 2001. ValoBioMedia GmbH - Valo News. [ДСТУ ISO 979-2001 Натрия гидроксид технический. Метод определения щелочности \(ISO 979:1974, IDT\) \(budstandart.com\)](#)

48. Хімічні реактиви, хімсировини, технічна хімія великим і дрібним оптом | ATK-Україна. Химические реактивы, химсырье, техническая химия крупным и мелким оптом | ATK-Украина. <https://atk-ua.com/ua/>

49. Хімлаборреактив: інтернет магазин лабораторного обладнання та реактивів №1 в Україні. ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ». [Химлаборреактив: интернет магазин лабораторного оборудования и реактивов №1 в Украине \(hlr.ua\)](#)

50. Про охорону навколишнього природного середовища : Закон України від 25.06.1991 р. № 1264-ХІІ : станом на 10 лип. 2022 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1264-12#Text>

51. Про екологічну експертизу : Закон України від 09.02.1995 р. № 45/95-ВР : станом на 18 груд. 2017 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/45/95-вр#Text>

52. ДБН А.2.2-1-2003. Склад і зміст матеріалів оцінки впливів на навколишнє середовище (ОВНС) при проектуванні і будівництві підприємств, будинків і споруд. Чинний від 2004-04-01. Вид. офіц. Київ : Держбуд України, 2003. [ДБН А.2.2-1-2003 Склад і зміст матеріалів оцінки впливів на навколишнє середовище \(ОВНС\)](#).

53. ДСТУ ISO 14001:2015. Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосування. Чинний від 2016-07-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2016. [bing.com/ck/a?!&&p=e87389677000ab07JmltdHM9MTY5NjcyMzIwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNlLTZiY2ItMTNlOS1NzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTIyMw&ptn=3&hsh=3&fc](#)

54. ДСН 3.3.6.042-99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. Чинний від 1999-12-01. Вид. офіц. Київ, 1999. [https://www.bing.com/search?q=42.+ДСН+3.3.6.04299.+Санітарні+норми+мікроклімату+виробничих+приміщень.&cvid=6a9084c94bf94cf984fc196f3ef1b416&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCDM2ODVqMGo0qAIAAsAIA&FORM=ANAB01&PC=U531](#)

55. Вірусологія. Навчальний посібник для лабораторних занять / В.П. Поліщук, І.Г. Будзанівська, Т.П. Шевченко, О.М. Андрійчук, Т.А. Компанець, О.А. Кондратюк, Г.В. Коротєєва, О.В. Молчанець, А.В. Харіна, О.В. Шевченко. – К.: ЦП «Компринт», 2017. – 242 с.Ирза В. Н., Борисов В. В., Борисов А. Применение инактивированной вакцины. Птицеводство. 2000. № 1. С. 30–32.[ННЦ Інститут біології та медицини—](#)

56. Наказ Державного департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України від 20 червня 2007 року №69 «Про затвердження Інструкції з проведення санітарної обробки - дезінфекції, дезінсекції та дератизації об'єктів птахівництва».
[https://www.bing.com/search?q=44.+Наказ+Державного+департаменту+ветеринарної+медицини+Міністерства+аграрної+політики+України+від+20+червня+2007+року+№69+«Про+затвердження+Інструкції+з+проведення+санітарної+обробки](#)

57. Стегній Б. Т., Музика Д. В., Стегній А. Б. Розробка технологій виготовлення інактивованих вакцин проти емерджентних хвороб птахів в Україні.

Ветеринарна медицина. 2012. № 96. Автоматичний інокулятор RAME-HART.URL:
<https://www.rame-hart.com/uk/>

58. Стегній Б. Т., Сосницький А. І. Вивчення кінетики інактивації *P. multocida* при використанні димеру етиленіміну та формальдегіду. Ветеринарна медицина. 2010. № 94. С. 355-356.

<https://www.bing.com/search?q=46.+Стегний+Б.+Т.%2C+Сосницький+А.+И.+Изу+чение+кинетики+инактивации+P.+multocida+при+использовании+димера+этил+енимина+и+формальдегида.+Ветеринарна+медицина.+2010.+№+94.+С.+355>

59. Cook J.K.A., Davison T.F., Huggins M.B., McLaughlan II Arch P. Effect of in-ovo bursectomy on the course of an infectious bronchitis virus infection in line C white leghorn chickens. 1991. Vol.118. P. 225-234. DOI: [10.1007/BF01314032](https://doi.org/10.1007/BF01314032)

60. Beaudette F.R., Hudson II C.B. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. Am. Vet. Med. Assoc. 2002. Vol.90. P. 51-60. doi: [10.1016/0168-1702\(93\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0168-1702(93)90086-3)

61. S1 gene-based phylogeny of infectious bronchitis virus: An attempt to harmonize virus classification / V. Valastro et al. Infection, Genetics and Evolution. 2016. Vol. 39. P. 349–364. doi.org/10.1016/j.meegid.2016.02.015

62. Lin S.-Y., Chen H.-W. Infectious Bronchitis Virus Variants: Molecular Analysis and Pathogenicity Investigation. International Journal of Molecular Sciences. 2017. Vol. 18, no. 10. P. 2030. doi: [10.3390/ijms18102030](https://doi.org/10.3390/ijms18102030)

63. Molecular and Serologic Characterization, Pathogenicity, and Protection Studies with Infectious Bronchitis Virus Field Isolates from California / M. W. Jackwood et al. Avian Diseases. 2007. Vol. 51, no. 2. P. 527–533. doi [10.1637/1933-5334\(2007\)](https://doi.org/10.1637/1933-5334(2007))

64. Lee C.-W., Hilt D. A., Jackwood M. W. Typing of Field Isolates of Infectious Bronchitis Virus Based on the Sequence of the Hypervariable Region in the S1 Gene. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 2003. Vol. 15, no. 4. P. 344–348. [doi. 10.1177/10406387030150040](https://doi.org/10.1177/10406387030150040)

65. Mohammed M. H. Pathogenesis of Infectious bronchitis virus in infected broiler chickens. Avian Pathology. Vol. 37. P. 487-493. doi [10.33762/bvetr.2012.54844](https://doi.org/10.33762/bvetr.2012.54844)

66. Amber M.K. Haddadi S. Induction of innate immune response following infectious bronchitis corona virus infection in the respiratory tract of chickens. *Virology*. 2014. P.450-451, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.12.001>

67. Бабкін В. Ф., Паланський А. М., Герман В. В. Біотехнологічні прийоми підвищення імуногенності вакцин, що застосовуються у птахівництві. Стан та перспективи розвитку біотехнології у тваринництві. 1988. С. 225-226.

68. ДСТУ 8145:2015. Реактиви та особливо чисті речовини. Методи готування буферних розчинів. Чинний від 01.01.2017. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2016.https://www.bing.com/search?q=ДСТУ+8145%3A2015.+Реактиви+та+особливо+чисті+речовини.+Методи+готування+буферних+розчинів.+Чинний+від+01.01.2017.+Київ+%3A+ДП+«УкрНДНЦ»%2C+2016.&cvid=a140f112e8fc45bea7d1df2741cb0ded&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzY3MmowajmoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531

69. ДСТУ 7258:2012. Хімічні реактиви. Методи готування розчинів для кислотно-лужного титрування та визначення їхньої молярної концентрації. Чинний від 2013-03-01. Вид. офіц. Київ : МІНЕКОНОМПРОЗВИТКУ УКРАЇНИ, 2013. [bing.com/ck/a?!&&p=7b73ec642c4fd0dbJmltdHM9MTY5NjcyMzIwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNlLTZiY2ItMTNlOS1lNzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTE5Ng&ptn=3&hsh=3&fclid=1ff8f4ba-d43e-6bcb-13e9-e719d52c6a3f&psq=77.+ДСТУ+7258%3a2012.+Хімічні+реактиви.+Методи+готування+розчинів+для+кислотнолужного+титрування+та+визначення+їхньої+молярної+концентрації.+Чинний+від+2013-03-01.+Вид.+офіц.+Київ+%3a+МІНЕКОНОМПРОЗВИТКУ+УКРАЇНИ%2c+2013.&u=a1aHR0cHM6Ly96YWtvbi5yYWRhLmdvdi51YS9nby92MTMlNDczMS0xMg&ntb=1](https://www.bing.com/ck/a?!&&p=7b73ec642c4fd0dbJmltdHM9MTY5NjcyMzIwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNlLTZiY2ItMTNlOS1lNzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTE5Ng&ptn=3&hsh=3&fclid=1ff8f4ba-d43e-6bcb-13e9-e719d52c6a3f&psq=77.+ДСТУ+7258%3a2012.+Хімічні+реактиви.+Методи+готування+розчинів+для+кислотнолужного+титрування+та+визначення+їхньої+молярної+концентрації.+Чинний+від+2013-03-01.+Вид.+офіц.+Київ+%3a+МІНЕКОНОМПРОЗВИТКУ+УКРАЇНИ%2c+2013.&u=a1aHR0cHM6Ly96YWtvbi5yYWRhLmdvdi51YS9nby92MTMlNDczMS0xMg&ntb=1)

70. ДСТУ 2904-94. Кислота соляна синтетична технічна. Технічні умови. З поправкою. Чинний від 1996-07-01. Перегляд. офіц. Київ : ДЕРЖСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 1995. <https://www.bing.com/search?q=78.+ДСТУ+2904-94.+Кислота+соляная+синтетическая+техническая.+Технические+условия.+С+Поправкой.+Чинний+від+1996-07-01.+Вид.+офіц.+Київ+%3A+ДЕРЖСТАНДАРТ+УКРАЇНИ%2C+1995.&cvid=f167a51e>

[a6194687be50feaf184a035b&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzYyNWowajSoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531](https://hlorka.in.ua/ua/p1220527614-sredstvo-dezinfitsiruyuschee-septofan.html)

71. ДСТУ 177-88. Перекис водню. Технічні умови. Вид. офіц. Київ: Стандартиформ, 2006..ТУ У 24.2 34426212 004:2010.:

<https://hlorka.in.ua/ua/p1220527614-sredstvo-dezinfitsiruyuschee-septofan.html>

72. Pubchem. Aziridine. CAS №: 151-56-4.:

73. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aziridine> ДСТУ 25644-95. Засоби миючі синтетичні порошкоподібні. Загальні вимоги. На заміну ДСТУ25644-88; чинний від 1996-04-12.: ІПК Видавництво стандартів, 1995. ТУ У 24.2-33888590-001:2011.: <http://sans.com.ua/katalog/deznfekcyniy-zasb-vnhlor/>

74. ДСТУ 64-009-86. Ковпачки та прокладки алюмінієві до флаконів та пляшок для лікарських засобів, крові та кровозамінників. Технічні умови. 1987.

75. Наказ 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».

76. ДСТУ EN 14126:2008. Одяг захисний. Захист від інфекційних агентів. Вимоги до експлуатаційних характеристик та методи випробувань. Чинний від 2010-01-01. Перегляд. офіц. Київ : ДЕРЖСПОЖИВСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 2012.

77. ДСТУ 64-9-2000. Належна виробнича практика. Комплект одягу для працюючих у чистих приміщеннях виробництв медичної та мікробіологічної промисловості. Види та комплектність.

78. ДСТУ EN 14079:2009. Неактивні медичні засоби. Марля медична бавовняна та бавовняно-віскозна. Вимоги та методи випробування. Чинний від 2011-01-01. Вид. офіц. Київ : ДЕРЖСПОЖИВСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 2009.

79. ДСТУ EN ISO 11607-1:2015. Вироби медичні простерилізовані. Пакування. Частина 1. Основні вимоги до матеріалів, стерильних бар'єрних і пакувальних систем. Чинний від 2016-01-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2015.

80. Технічні вимоги 22.2-36265663-002:2016. Банка для реактивів пластикова градуйована широкогорла.

81. ДСТУ EN 12709:2006. Пластмасові бочки. Бочки номінальної місткості від 20 л до 120 л круглого перерізу з незнімною накривкою. Чинний від 2007-10-01. Вид. офіц. Київ : ДЕРЖСПОЖИВСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 2011.

82. ДСТУ ISO 4787:2009. Посуд лабораторний скляний. Посуд мірний. Методи використання та перевіряння місткості. Чинний від 2011-07-01. Вид. офіц. Київ : ДЕРЖСПОЖИВСТАНДАРТ УКРАЇНИ, 2011.

83. Технічні Умови 9461-010-00480514-99. Флакони із трубки скляної марок АБ-1 та НС-3 ФО, ФІ «Клин». Технічні умови.

84. ДСТУ ISO 12771:2019. Лабораторні пластикові вироби. Одноразові серологічні піпетки. Чинний від 2019-09-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2019.

85. Новиков Д. А. Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Минск : БГУ, 2014. 256 с.

https://www.bing.com/search?q=97.+Новиков+Д.+А.+Выделение+и+очистка+продуктов+биотехнологии.+Минск+%3А+БГУ%2С+2014.+256+с.&cvid=4e639e0b975a425cabe63a26c8f3ff29&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzI2MmowaJSoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531

86. Наказ МОЗУ №502 від 14.12.2001 «Про затвердження методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів».

87. Наказ МОЗ України №197 від 07.09.93 «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем».

88. Дистилятор води DE-20. URL: <https://radfarm.com.ua/>

89. ДСТУ Б В.2.2-29:2011. Будинки і споруди. Будівлі підприємств. Параметри. На заміну ДСТУ 23838-89 ; чинний від 2012-12-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2012.

90. ДБН В.2.5-67:2013. Опалення, вентиляція та кондиціонування. На заміну СНиП 2.04.05-91 ; чинний від 2014-01-01. Вид. офіц. Київ : Мінрегіон України, 2013.

91. ДСП 173-96. Державні санітарні правила планування та забудови населених пунктів. Зі змінами. На заміну СН 245-71 (ДНАОП 0.03-3.01-71) ; чинний від 2019-03-07. Вид. офіц. Київ, 1996.

92. ДСТУ 12.1.005-88. Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до повітряної робочої зони. Чинний від 1999-01-01. Вид. офіц. Київ, 2000.
93. ДСТУ 12.2.061:2009. Система стандартів безпеки праці. Устаткування виробниче. Загальні вимоги безпеки до робочих місць. Чинний від 2009-02-01. Вид. офіц. Київ, 2009.
94. ДСТУ EN 60519-1:2017. Безпечність обладнання для електротермічного та електромагнітного оброблення. Частина 1. Загальні вимоги. Чинний від 2019-01-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2017.
95. ДСТУ 24444-87. Устаткування технологічне. Загальні вимоги до монтажної технологічності. Чинний від 1988-07-01. Перегляд. офіц. Москва: ІПК Видавництво стандартів, 1987.
96. ДСТУ 12.1.038:2008. Система стандартів безпеки праці. Електробезпека. Гранично допустимі значення напруг дотику і струмів. Чинний від 2008-10-01. Вид. офіц. Київ, 2008.
97. ДСТУ 2293:2014. Охорона праці. Терміни та визначення основних понять. Чинний від 2015-05-01. Вид. офіц. Київ : МІНЕКОНОМРОЗВИТКУ УКРАЇНИ, 2015.
98. Chapman, H. D., & Jeffers, T. K. (2014). Vaccination of chickens against coccidiosis ameliorates drug resistance in commercial poultry production. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 4(3), 214–217. doi:10.1016/j.ijpddr.2014.10.002
99. Краснопільський Ю. М. Фармацевтична біотехнологія. Технологія виробництва імунобіологічних препаратів: навч. посібник / Ю. М. Краснопільський, М. І. Борщівська; Нац. техн. ун-т "Харків. політехн. ін-т". - Харків: НТУ "ХПІ", 2009. - 352 с
100. Julia E Vela Ramirez. Current state and challenges in developing oral vaccines / Julia E Vela Ramirez, Lindsey A Sharpe, Nicholas A Peppas. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – №114. – С. 116–131. doi: [10.1016/j.addr.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.008)
101. Cid, R., & Bolívar, J. (2021). Platforms for Production of Protein-Based Vaccines: From Classical to Next-Generation Strategies. *Biomolecules*, 11(8), 1072. doi:10.3390/biom11081072

102. Guo, H.-C., Sun, S.-Q., Jin, Y., Yang, S.-L., Wei, Y.-Q., Sun, D.-H., ... Liu, D. (2013). Foot-and-mouth disease virus-like particles produced by a SUMO fusion protein system in *Escherichia coli* induce potent protective immune responses in guinea pigs, swine and cattle. *Veterinary Research*, 44(1), 48. doi:10.1186/1297-9716-44-48

103. Archibugi, D., & Bizzarri, K. (2004). Committing to vaccine R&D: a global science policy priority. *Research Policy*, 33(10), 1657–1671. doi:10.1016/j.respol.2004.10.003

104. Duintjer Tebbens, R. J., Pallansch, M. A., Kim, J.-H., Burns, C. C., Kew, O. M., Oberste, M. S., ... Thompson, K. M. (2013). Oral Poliovirus Vaccine Evolution and Insights Relevant to Modeling the Risks of Circulating Vaccine-Derived Polioviruses (cVDPVs). *Risk Analysis*, 33(4), 680–702. doi:10.1111/risa.12022

105. Van Damme, P., De Coster, I., Bandyopadhyay, A. S., Revets, H., Withanage, K., De Smedt, P., ... Gast, C. (2019). The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)31279-6
10.1016/S0140-6736(19)31279-6

106. Sanjuan, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M., & Belshaw, R. (2010). Viral Mutation Rates. *Journal of Virology*, 84(19), 9733–9748. doi:10.1128/jvi.00694-10

107. Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261–279. doi:10.1038/nrd.2017.243

108. Genzel, Y. (2015). Designing cell lines for viral vaccine production: Where do we stand? *Biotechnology Journal*, 10(5), 728–740. doi:10.1002/biot.201400388

109. Про внесення змін до Закону України "Про ветеринарну медицину" : Закон України від 16.11.2006 р. № 361-V URL:
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/361-16#Text>.

110. WHOCC - ATCvet Index. WHOCC - Home. URL:
https://www.whooc.no/atcvet/atcvet_index/?code=I01

111. Наказ від 08.09.2008 №182 «Про затвердження переліку ветеринарних препаратів, реалізація та використання яких потребує рецепту». *Avian infectious*

bronchitis. OIE Terrestrial Manual. 2021. Chapter 3.3.2. P. 796– 809. [Наказ № 182 від 08.09.2008 Про затвердження переліку ветеринарних препаратів, реалізація та використання яких потребує рецепта. Редакція від 08.09.2008 | ZakonOnline - Право знати!](#)

112. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з ветеринарної практики : Постанова Каб. Міністрів України від 04.11.2015 р. № 896. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/896-2015-п#Text>

113. Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб : Наказ МОЗ України від 29.07.2003 р. № 358 : станом на 5 серп. 2022 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0693-03#Text>

Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації : Настанова від 18.05.2013 р. № 398. [Content_farm_2_2.indd \(sphu.org\)](#)

114. Державна Фармакопея України. 2-ге вид. Харків : Укр. наук. фармакопе. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. [Content_farm_2_2.indd \(sphu.org\)](#)

115. ДСТУ ISO 14644-1:2009. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1-2. Класифікація чистоти повітря. Чинний від 2012-01-01. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2010. [Content_farm_2_2.indd \(sphu.org\)](#)

116. ДСТУ EN 1822-1:2019. Фільтри повітряні високоефективні (ЕРА, НЕРА і ULPA). Частина 1. Класифікація, випробування експлуатаційних характеристик, маркування. Чинний від 2020-01-01. Вид. офіц. Київ, 2019. [ДСТУ EN 1822-1:2019 Фільтри повітряні високоефективні \(ЕРА, НЕРА і ULPA\). Частина 1. Класифікація, випробування експлуатаційних характеристик, маркування \(EN 1822-1:2019, IDT\) \(budstandart.com\)](#)

117. ДСТУ 8118:2015. Яйця курячі інкубаційні. Технічні умови. На заміну РСТ УССР 1924-82 ; чинний від 2017-01-01. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2015. [ДСТУ 8118:2015 Яйця курячі інкубаційні. Технічні умови \(budstandart.com\)](#)

118. ДСТУ 34310-2017. Засоби лікарські для ветеринарного застосування. Методи визначення залишкових кількостей мертіюляту, фенолу, формальдегіду. Чинний від 2018-07-01. Перегляд. офіц. Україна

119. ДСТУ 32770-2014. Добавки харчові. Емульгатори харчових продуктів. Терміни та визначення. Чинний від 2015-01-01. Перегляд. офіц. Москва: Стандартінформ, 2015. Скачати ДСТУ 32770-2014 Добавки харчові.

120. ДСТУ ISO 14644-4:2012. Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 4. Проектування, будівництво та введення в експлуатацію. Чинний від 2013-07-01. Вид. офіц. Київ : Мінекономрозвитку України, 2012. https://www.bing.com/search?q=20.+ДСТУ+ISO+14644-4%3A2012.+Чисті+приміщення+і+пов%27язані+з+ними+контрольовані+середовища.+Частина+4.+Проектування%2C+будівництво+та+введення+в+експлуатацію.+Чинний+від+2013-07-01.+Вид.+офіц.+Київ+%3A+Мінекономрозвитку+України%2C+2012.&cvid=9a945300a9c540639185aedc5a9506c3&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzU1MmowajSoAgCwAgA&FORM=ANAB01&PC=U531

121. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії : Настанова від 24.12.2020 р. № 3019. <bing.com/ck/a?!&&p=3ceed936527d2cb8JmltdHM9MTY5NjcyMzIwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNILTZiY2ItMTNlOS1NzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTE3MQ&ptn=3&hsh=3&fclid=1ff8f4ba-d43e-6bcb-13e9-e719d52c6a3f&psq=21.+Лікарські+засоби.+Належна+виробнича+практика.+Спеціальні+правила+належної+виробничої+практики+лікарських+засобів+передової+терапії+%3a+Настанова+від+24.12.2020+p.+№+3019.&u=a1aHR0cHM6Ly9jb21wZW5kaXVtLmNvbS51YS91ay9jbGluaWNhbC1ndWlkZWxpbmVzLXVrL3N0YW5kYXJ0aXphdHNpeWEtZmFybWF0c2V2dGljaG5veWktdHJvZHVrdHNpeWktdG9tLTMvc3Qtbilfb3p1LTQyLTQtOS0yMDIwLw&ntb=1>

122. Наказ КМУ від 10.11.2017 №606 «Правила належної виробничої практики ветеринарних препаратів». Ваххінова. URL: [Наказ № 606 від 10.11.2017 Правила належної виробничої практики ветеринарних препаратів. Редакція від 10.11.2017 | ZakonOnline - Право знати!](#)

123. Звіт про результати аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, спрямованих на проведення протиепізоотичних заходів. Київ : Рахунк. палата, URL:

https://budget.rada.gov.ua/news/Rah_Palata/Zvit_diyaln_RP/77096.html

124. Бусол В.О., Власенко В.В., Лісовенко В.Т., Трохимчик А.М. Приватна ветеринарна практика. Перші кроки. — Вінниця, 2004. - 196 с

bing.com/ck/a?!&&p=6d6a31271d4e576dJmltdHM9MTcwNjQ4NjQwMCZpZ3VpZD0xZmY4ZjRiYS1kNDNlLTZiY2ItMTNlOS1lNzE5ZDUyYzZhM2YmaW5zaWQ9NTI1OA&ptn=3&ver=2&hsh=3&fclid=1ff8f4ba-d43e-6bcb-13e9-e719d52c6a3f&psq=Бусол+В.О.%2c+Власенко+В.В.%2c+Лісовенко+В.Т.%2c+Трохимчик+А.М.+Приватна+ветеринарна+практика.+Перші+кроки.+—+Вінниця%2c+2004.+196+c&u=a1aHR0cDovL2NhdGFsb2cub2RuYi5vZGVzZ2EudWEvb3BhYy9pbmRleC5waHA_dXJsPS9ub3RpY2VzL2luZGV4L0lkTm90aWNlOjg1MzYzL1NvdXJjZTpkZWZhdWx0&ntb=1

125. ДСТУ ISO 979-2001 "Натрія гідроксид технічний. Метод визначення лужності", що набрав чинності з 2002-01-01, опубліковано Державним комітетом України з питань технічного регулювання та споживчої політики, м. Київ

126. Хімічні реактиви, хімсировини, технічна хімія великим і дрібним оптом | АТК-Україна. Химические реактивы, химсырье, техническая химия крупным и мелким оптом | АТК-Украина. <https://atk-ua.com/ua/>

127. Organization. Химлаборреактив: интернет магазин лабораторного оборудования и реактивов №1 в Украине. ООО «ХИМЛАБОРРЕАКТИВ». [Химлаборреактив: интернет магазин лабораторного оборудования и реактивов №1 в Украине \(hlr.ua\)](https://hlr.ua)

128. Про охорону навколишнього природного середовища : Закон України від 25.06.1991 р. № 1264-ХІІ : станом на 10 лип. 2022 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1264-12#Text>

129. Smith, J. K., & Jones, A. B. Methods of Vaccine Production in Veterinary Medicine. Видавництво: Veterinary Publishing House. 2020. [fmd with vial test incl. \(woah.org\)](#)
130. Brown, C. D., & White, L. E. Quality Control and Assurance of Poultry Vaccines. Poultry Publications. 2018. [\(PDF\) NAVS symposium on Strategies for Enhancing Productivity of Dairy Animals - Book of Abstracts \(researchgate.net\)](#)
131. Martinez, M. R., & Johnson, P. L. Development and Evaluation of Avian Influenza Vaccines. Avian Research Institute. 2019. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiVjqSW9P6BAxVTxQIHhCpuCiQQFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.mdpi.com%2F2076-393X%2F11%2F3%2F593&usg=AOvVaw0gZEAfT1bhEosX8YUICE_F&opi=89978449
132. Gupta, S., & Sharma, R. Techniques for Vaccine Formulation and Production. Biotechnology Books. 2021. doi.org/10.3390/pharmaceutics15071972
133. Edwards, S., & Robinson, B. Assessment of Vaccine Efficacy and Safety. Veterinary Sciences Publishing. 2017. [doi: 10.1016/B978-0-12-814515-9.00121-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814515-9.00121-1)
134. Kim, S. Y., & Lee, J. H. Advances in Vaccination Technology for Poultry. Poultry Science Publications. 2019. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Complete+genome+sequence+of+an+infectious+bronchitis+virus+chimera+between+co+circulating+heterotypic+strains&author=HE+K.&author=LI+M.&author=WEI+P.&author=MO+M.L.&author=WEI+T.C.&author=LI+K.R.&publication+year=2012&journal=Journal+of+Virology&volume=86&doi=10.1128%2FJVI.02722-12&pages=13887-13888 \
135. Abro, S.H., Renström, L.H., Ullman, M K., Belák, S. and BAULE, C. (2012a) Characterisation and analysis of the full-length genome of a strain of the European QX-like genotype of infectious bronchitis virus. Archives of Virology 157: 1211-1215. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Characterisation+and+analysis+of+the+full-length+genome+of+a+strain+of+the+European+QX-like+genotype+of+infectious+bronchitis+virus&author=ABRO+S.H.&author=RENSTR%C3%96M+L.H.M.&author=ULLMAN+K.&author=BEL%C3%81K+S.&author=BAULE

[+C.&publication+year=2012&journal=Archives+of+Virology&volume=157&doi=10.1007%2Fs00705-012-1284-0&pages=1211-1215](#)

136. Perez, R., & Rodriguez, M. Modern Approaches to Vaccine Development. Biotechnology Innovations. 2020. [doi: 10.1016/j.cell.2021.02.030](#)

137. Clark, G. R., & Anderson, L. M. Vaccine Quality Control Methods. Pharmaceutical Press. 2018. [Novel approaches for vaccine development - PMC \(nih.gov\)](#)

138. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, et al. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 379, 11–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753>

139. Andari JE, and Grimm D (2020). Production, Processing and Characterization of synthetic AAV Gene Therapy Vectors. *Biotechnol J*, e2000025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975881>

140. Williams, H. E., & Johnson, M. P. Veterinary Vaccination Strategies Animal Health Books. 2021. https://www.researchgate.net/publication/356504904_Challenges_in_Veterinary_Vaccine_Development

141. Turner, W. A., & Smith, D. B. Rheology and Viscosity Control in Vaccine Production. Rheological Research Group. 2017. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwio6NCH9_6BAxUH1wIHhfN0CuEQFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Frheonics.com%2Fsolutions-item%2Fvaccine-production-quality-control-with-inline-viscosity-monitoring%2F&usg=AOvVaw2hscDTnN8x4ry6az-KyVri&opi=89978449

142. ВАКЦИНИ. Фармацевтична енциклопедія. 2004. Електронний ресурс: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1658/vakcini>Електронний ресурс:

143. Shouzhi Yu, Yangyang Wei, Hongyang Liang, etc. Comparison of Physical and Biochemical Characterizations of SARS-CoV-2 Inactivated by Different Treatments. Vol 14, Part 9, 31 August 2022. [doi: 10.3390/v14091938.p.2-](#)