

**Производство лекарственных средств
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ
ЖИВОТНЫХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ІМУНАГЛАБУЛІНЫ І ІМУННЫЯ СЫРАВАТКІ ЖЫВЁЛ,
ЯКІЯ ВЫКАРЫСТОЎВАЮЦЬ ДЛЯ ЧАЛАВЕКА**

Издание официальное

Ключевые слова: активность, антиген, антитело, животные-доноры, иммуноглобулин, иммунная сыворотка

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Государственным предприятием «НПЦ ЛОТИОС»
ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «24» декабря 2013 г. № 71

3 Настоящий технический кодекс установившейся практики разработан на основе руководства ЕМЕА РМР/BWP/3354/99 «Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use» («Примечания к руководству по производству и контролю качества иммуноглобулинов животных и иммунных сывороток, используемых у человека»)

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ ЖИВОТНЫХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Вытворчасць лекавых сродкаў ІМУНАГЛАБУЛІНЫ І ІМУННЫЯ СЫРАВАТКІ ЖЫВЕЛ, ЯКІЯ ВЫКАРАСТОУВАЮЦЬ ДЛЯ ЧАЛАВЕКА

Manufacture of pharmaceutical products
Immunoglobulins and immunosera for human use

Дата введения 2014-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает специфические требования к получению и контролю качества иммуноглобулинов/иммунных сывороток животного происхождения для медицинского применения у человека.

Настоящий технический кодекс следует использовать совместно с правилами Надлежащей производственной практики для биологических лекарственных средств (ТКП 030, приложение 2).

Требования, изложенные в техническом кодексе, не применяются к иммуноглобулинам/иммунным сывороткам животного происхождения, используемым *in vitro* в диагностических целях.

Требования технического кодекса распространяются на все научно-исследовательские учреждения и фармацевтические предприятия, производящие иммуноглобулины/иммунные сыворотки животного происхождения для медицинского применения у человека на территории Республики Беларусь, а также на предприятия, осуществляющие выращивание и поставку животных-доноров.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02041) Надлежащая производственная практика (GMP)

ТКП 123-2008 (02040) Фармакопейные статьи. Порядок разработки и утверждения

ТКП 522-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Клеточные субстраты

ТКП 521-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическими способами

Примечание - При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом, следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ГФ РБ [1], ТКП 030, ТКП 123, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 адъювант: Соединение, которое при введении в организм вызывает неспецифическое усиление иммунного ответа и тем самым повышает способность организма реагировать на любой иммуноген.

3.2 иммуноглобулины: Очищенные и концентрированные препараты гамма-глобулиновой фракции сывороточных белков, содержащие высокие титры антител.

3.3 пул: Смесь антисывороток против данного антитела от разных животных одной группы.

3.4 сыворотка антитоксическая: Сыворотка, содержащая в качестве антител антитоксины, способные специфически связывать и нейтрализовать токсины микробного, растительного и животного происхождения (например, сыворотки против дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены и др.).

3.5 сыворотка иммунная: Сыворотка крови, полученная от человека или животного, симмунизированного каким-либо антигеном, и содержащая антитела к этому антигену, применяемая в качестве лекарственного средства.

3.6 сыворотка гипериммунная: Сыворотка, содержащая антитела в более высоких титрах, чем обычная иммунная сыворотка, что достигается повторной иммунизацией животного или человека-донора.

3.7 сыворотка антилимфоцитарная: Гипериммунная сыворотка, содержащая антитела к лимфоидным клеткам, преимущественно лимфоцитам; обладает выраженным иммунодепрессивным действием.

3.8 титр: Величина, характеризующая связывающую способность антител.

3.9 трансмиссивная губчатая энцефалопатия (ТГЭ, прионовые инфекции): Фатальная нейродегенеративная патология, встречающаяся у человека и многих видов животных (крепи овец, коровье бешенство и др.).

4 Обозначения и сокращения

В настоящем техническом кодексе применяются следующие обозначения и сокращения:

АГ: Антиген.

АТ: Антитело.

ВИЧ: Вирус иммунодефицита человека.

ТГЭ: Трансмиссивная губчатая энцефалопатия.

In vitro: Технология выполнения экспериментов вне живого организма.

In vivo: Технология выполнения экспериментов на живом организме.

5 Общие положения

5.1 Иммуноглобулины/иммунные сыворотки животного происхождения получают из сыворотки (плазмы) крови иммунизированных животных различных биологических видов, а также из молозива.

5.2 Высокоочищенная продукция состоит в основном из иммуноглобулинов класса G. Иммунные сыворотки могут включать фрагменты других классов иммуноглобулинов, а также смесь различных антител, преимущественным содержанием специальных АТ против целевого АГ.

5.3 Лекарственные средства, содержащие иммуноглобулины/иммунные сыворотки животного происхождения, назначают внутримышечно, подкожно или внутривенно. Некоторые из них перед введением подлежат растворению в большом количестве физиологического раствора.

5.4 В производственных целях используют биологический материал, заготавливаемый от кроликов, лошадей, коз и овец. Может применяться сыворотка (плазма) и других биологических видов, например, кур. Желательно иметь в наличии альтернативные продукты из сывороток различных биологических видов из-за наблюдаемой повышенной чувствительности ряда пациентов к гетерологичному белку.

5.5 Используемые животные должны относиться к биологическим видам, утвержденным компетентным органом, быть здоровыми и использоваться исключительно для производства иммуноглобулинов/иммунных сывороток.

5.6 Производителю необходимо поддерживать надлежащее функционирование системы мониторинга здоровья животных, целью которой является обеспечение отсутствия инфекционных агентов. Система должна включать в себя постоянный контроль колоний животных, рутинные осмотры животных, выбранных случайным образом, серологические испытания на определение классов вирусов, бактерий и паразитов, а также установление статуса здоровья перед скрещиванием. Все операции осуществляются ответственным ветеринаром или лицом, делегированным ветеринаром под свою ответственность.

Результаты мониторинга здоровья животных следует тщательно документировать, а при обнаружении модификаций известных ветеринарных заболеваний – немедленно извещать компетентный орган.

5.7 Необходимо подтверждать документально, что животные поставляются сертифицированными компетентным органом организациями. Порода, происхождение и количество животных должны быть подробно задокументированы.

5.8 Животных-доноров следует, по возможности, содержать в закрытой селекционной или производственной колонии.

5.9 Транспортировка животных, а также введение их в производственное стадо требуют соблюдения специальных процедур, включая проведение карантинных мероприятий. Необходимо вести записи об источнике, процедурах идентификации и контроля состояния животных, взятых для формирования производственного стада.

5.10 Животных кормят пищей, получаемой только из официальных контролируемых источников. Она не должна содержать никаких животных белков.

5.11 Если животное лечили антибиотиком, то перед отбором биологического материала необходимо выдерживать определенный период времени. Не допускается лечение с применением антибиотиков пенициллинового ряда.

5.12 Если животному вводили живую вакцину, то перед отбором биологического материала необходимо выдерживать определенный период времени.

5.13 В приложении А приведены примеры вирусов, потенциальное наличие которых необходимо отслеживать при создании системы контроля за здоровьем животных-доноров. Количество животных, подлежащих проверке, и частота тестирования зависят от совокупности факторов (эпидемиологических характеристик возбудителя заболевания, размера стада, степени зараженности и др.). Особое внимание

должно быть уделено опасности передачи трансмиссивных губчатых энцефалопатий (ТГЭ). Все исследования необходимо выполнять в компетентных лабораториях.

6 Требования к вспомогательным материалам, используемым в производственном процессе

6.1 Биологические материалы, используемые в производственном процессе

6.1.1 Все реагенты биологического происхождения, используемые в производстве иммуноглобулинов/иммунных сывороток, необходимо проверять на наличие микробной контаминации (грибы, бактерии, микоплазма).

6.1.2 Отдельно необходимо рассмотреть возможность вирусной контаминации и выполнить тесты на наличие специфических вирусов. Бычью сыворотку, используемую, к примеру, в качестве добавки к культуральной жидкости для выращивания клеточной линии, продуцирующей иммунизирующий антиген, необходимо протестировать и подтвердить ее негативный статус по отношению к вирусным контаминантам (по меньшей мере, вирусу бычьей диареи, инфекционному бычьему ринотрахеиту и парагриппу типа 3).

6.1.3 Желательно использовать инактивированную бычью сыворотку. Бычья сыворотка и другие биологические материалы, используемые как добавки в производственном процессе, должны соответствовать требованиям, изложенным в [1] и [2].

6.2 Антигены для иммунизации

6.2.1 С целью иммунизации используется множество различных антигенов, например:

- антигены человека, продуцируемые клеточными линиями тимоцитов или устойчивых лимфоцитов, для получения антилимфоцитарной сыворотки;
- яды змей, скорпионов и пауков для производства противоядий;
- токсины для производства антитоксинов;
- вирусные и бактериальные антигены.

6.2.2 Необходимо приводить информацию об источниках и методах получения антигенов. В случае необходимости, идентифицируют животное, от которого произошел антиген, указывают его санитарный статус и возраст.

6.2.3 Если антиген получен от донора-человека, предоставляют информацию о здоровье донора (копия медицинской карты).

6.2.4 Если антиген получен из человеческих тканей, необходимо доказать отсутствие в нем инфекционных агентов.

6.2.5 При использовании в производственных целях клеточной линии ее характеризуют в соответствии с требованиями, изложенными в ТКП 522.

6.3 Материалы, используемые для абсорбции нежелательных антигенов

Производственный процесс получения некоторых видов лекарственных средств на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток включает стадию абсорбции перекрестно реагирующих или нежелательных античеловеческих антигенов. Для этих целей используют, главным образом, материалы из тканей и/или крови человека, в которых необходимо подтвердить отсутствие возбудителей инфекции. Требования к донорам подобных материалов указаны в [3]. Фиксируют любые отклонения от нормативных требований. Предпочтительно, чтобы донорский материал подвергался вирусной инактивации.

6.4 Антимикробные агенты

6.4.1 Использование антимикробных агентов рекомендуется только в тех случаях, когда они действительно необходимы для обеспечения качества и безопасности производимой продукции. Особое внимание данному вопросу должно быть уделено при разработке инфузионных растворов, применяемых, как правило, в больших объемах.

6.4.2 При выборе системы консервации производитель должен оценивать ее эффективность против возможных микробных контаминантов, потенциальное взаимодействие с лекарственным средством и упаковкой, а также влияние на результаты контроля качества с учетом специфики биологических систем.

6.4.3 Если принимается решение о замене используемого консерванта на основании информации о выявленных побочных эффектах или по другим аналогичным причинам, необходимо учитывать что подобные изменения повлекут за собой разработку новой рецептуры и, соответственно, проведение повторных испытаний на стерильность, активность, стабильность и др. показатели. Объем тестирования определяется индивидуально для каждого конкретного случая.

7 Требования к производственному процессу

Большинство технологических подходов, использующихся для производства антитоксических сывороток, разработаны на основе данных, полученных для антитоксинов столбняка и дифтерии, и включают осаждение сульфатом аммония, разложение пепсином, термокоагуляцию и абсорбцию алюминиевым ге-

лем. Другие сыворотки (например, антилимфоцитарную) получают комбинированием хроматографических и осаждающих методик. С учетом большого разнообразия применяемых методов, качество получаемой продукции может значительно варьироваться.

Как правило, производственный процесс состоит из следующих основных стадий: приготовление иммунизационного антигена, иммунизация животных, сбор биологического материала, абсорбция нежелательных антител, очистка (включая процедуры по удалению или инактивации вирусов), приготовление лекарственной формы и розлив (упаковка). Организация производственного процесса должна соответствовать требованиям ТКП 030 (приложение 2). Необходимо приводить детальное описание всех производственных операций (технологические карты). Валидации подлежат любые дополнительно вносимые изменения в производственный процесс.

7.1 Иммунизация животных

7.1.1 При необходимости используемые антигены следует идентифицировать (наименование, номер серии) и стандартизировать. Необходимо привести доказательства того, что они свободны от инфекционных агентов. Документируют информацию об источнике и способах получения антигена.

7.1.2 Животных изолируют минимум за 1 неделю до иммунизации. Введение антигена осуществляют по выбранной схеме с бустер-инъекциями через определенные промежутки времени. Возможно использование адьювантов.

7.1.3 Сбор биологического материала и дальнейшее получение иммуноглобулинов/иммунных сывороток необходимо производить в разных помещениях.

7.1.4 Животные, у которых отбирают кровь, могут быть подвергнуты анестезии, при условии, что данная процедура не повлияет на качество конечного биологического лекарственного средства. Они должны быть тщательно проверены, особенно на предмет наличия инфекций. Если у животного выявлено патологическое изменение, влияющее на безопасность использования биологического материала в производстве, то нельзя использовать ни его, ни остальных животных из отобранной группы, если только не будут представлены исчерпывающие доказательства обеспечения безопасности продукции.

7.2 Заготовка биологического материала

7.2.1 Отбор биологического материала производят в помещениях, изолированных от мест содержания животных и мест очистки сыворотки (плазмы).

7.2.2 Забор крови или плазмы у животных производят методом венопункции, плазмозифереза или внутрисердечной пункции. Участок вокруг места введения иглы в вену должен быть очищен (выбрит) и продезинфицирован.

7.2.3 Кровь отбирают в условиях, обеспечивающих стерильность.

7.2.4 Если кровь или сыворотку (плазму) хранят некоторое время до их передачи в производственный процесс, то применяемые способы хранения должны исключать микробную контаминацию.

7.2.5 Допускается объединение отдельных образцов сыворотки (плазмы) перед очисткой (пул).

7.3 Процедуры очистки и вирусной инактивации

7.3.1 Методы, используемые с целью очистки промежуточной продукции, а также процедуры, осуществляемые с целью производственного контроля полноты удаления контаминантов, должны быть детально описаны, обоснованы и валидированы. Необходимо подтверждать, что процедура очистки не оказывает влияния на соответствующие иммунобиологические свойства иммуноглобулинов/иммунных сывороток.

7.3.2 Возможно проведение параллельной очистки нескольких пулов, при этом необходимо установить их максимальное одновременное количество и объем.

7.3.3 Необходимо обосновывать предельно допустимые уровни белковой контаминации от донора животного или человека).

7.3.4 Для обеспечения безопасности получаемых иммуноглобулинов/иммунных сывороток и лекарственных средств на их основе производственный процесс должен соответствовать требованиям [4].

7.3.5 Должны использоваться валидированные операции, которые инактивируют или удаляют вирусные контаминанты. Примерами являются следующие способы: сольвентно-детергентный, пастеризация или подходящие методы фильтрации. Любой из методов инактивации не должен влиять на биологическую активность получаемой продукции.

7.3.6 После процедур очистки или вирусной инактивации, в которых используют хроматографические методы, должны быть проведены соответствующие испытания для гарантии того, что материалы колонок и другие возможные дополнительные контаминанты, привнесенные ими, не оказывают влияния на качество и безопасность конечной продукции. Необходимо привести данные, характеризующие материал колонок или материал, использованный для осаждения белков, включая данные по очистке, фильтрации, хранению и повторному использованию.

7.3.7 Описывают состав и источники всех культуральных сред, буферов, других продуктов и субстанций, используемых в производственном процессе. Необходимо приводить данные, подтверждающие стабильность интермедиатов.

7.3.8 Следует тщательно исследовать производительность процедуры очистки по удалению нежелательных белковых контаминантов от донора, добавок, используемых в производственном процессе, вирусов и прочих примесей. Необходимо продемонстрировать воспроизводимость процесса очистки по отношению к его способности удалять вирусы в соответствии с [5].

7.3.9 Валидация процесса очистки также должна включать обоснование таких параметров, как емкость используемых хроматографических колонок, периодичность их регенерации и санитарной обработки, длительности использования, а также необходимости применения любых других веществ, например, реагентов для осаждения.

7.3.10 Конечный нефасованный продукт (final bulk) получают из отдельного промежуточного продукта или из объединенных промежуточных продуктов, полученных от животных одного биологического вида. Допускается объединение в пул промежуточных продуктов с различной специфичностью. В дальнейшем возможно добавление консервантов и стабилизаторов. Если при хранении сыворотки (плазмы) использовался консервант, аналогичное вещество добавляют и в конечный нефасованный продукт [6].

7.3.11 Конечную партию лекарственного средства на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток расфасовывают в асептических условиях в стерильные контейнеры. Система контейнер/укупорка должна предотвращать возможность контаминации.

8 Контроль качества иммуноглобулинов/иммунных сывороток

8.1 Контроль в процессе разработки

8.1.1 Активная субстанция каждого нового лекарственного средства на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток должна подвергаться всестороннему изучению с использованием широкого набора химических и биологических методов. При этом в дальнейшем, при рутинном контроле промышленных серий, как правило, применяется меньшее количество тестов.

8.1.2 Приводят данные, подтверждающие наличие у субстанции специфичного шаблона связывания антигенов. Также необходимо изучить возможность протекания вторичных процессов, возникающих после связывания с антигеном.

8.1.3 Необходимо проводить исследования, направленные на подтверждение заявленного содержания иммуноглобулина G, а также получение сведений о концентрации иммуноглобулинов других классов.

8.1.4 Субстанция не должна содержать антител, способных к перекрестному реагированию с тканями человека, если такое взаимодействие оказывает влияние на клиническую эффективность получаемого лекарственного средства. При использовании, для абсорбции нежелательных антигенов донорских эритроцитов, уровень гемоглобина в них должен быть низким.

8.1.5 Подлежат установлению количественное содержание белка, его состав, степень агрегации и молекулярной фрагментации, иммунореактивность иммуноглобулина.

8.2 Контроль пула сывороток

8.2.1 Отсутствие контаминации вирусами должно подтверждаться результатами контроля каждого пула или, если производственный процесс содержит стадию абсорбции, тестированием на первой производственной стадии после нее. Пул проверяют на отсутствие специфических и случайных вирусов, используя подходящие *in vitro*, и, при необходимости, *in vivo* тесты в соответствии с [6].

8.2.2 Набор тестов, используемых для осуществления контроля за отсутствием специфических вирусов, зависит от особенностей конкретного производственного процесса. Например, в случае когда для абсорбции нежелательных антител и/или для иммунизации используется донорская кровь, необходимо продемонстрировать отсутствие человеческих вирусов (гепатитов В и С, ВИЧ и др.).

8.2.3 В случае обнаружения вирусной контаминации в пуле необходимо документально подтверждать, что контаминанты удаляются или инактивируются в ходе производственного процесса.

8.2.4 Перед очисткой пул должен быть подвергнут испытаниям на активность и содержание белка в соответствии с [6].

8.3 Контроль промежуточной продукции

Для получения конечной нефасованной продукции могут использоваться только те промежуточные продукты, которые выдержали испытание на чистоту в соответствии с [6]. Проводят испытания на содержание эндотоксинов.

8.4 Контроль конечного нефасованного продукта

Для получения конечного продукта используют только тот конечный нефасованный продукт, который выдержал испытания на количество антимикробного консерванта и стерильность в соответствии с [6].

8.5 Контроль готового лекарственного средства

8.5.1 Контроль готовых лекарственных средств осуществляют в соответствии с требованиями ТКП 030, [6], а также частных фармакопейных статей на конкретный вид продукции (при наличии). При необходимости разрабатывают собственную нормативную документацию по контролю качества в соответствии с

ТКП 519-2013 (02041)

ТКП 123. Все тесты, закладываемые в спецификации на момент изготовления, должны проводиться на образцах в конечной упаковке.

8.5.2 Активность лекарственного средства на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток следует устанавливать с помощью биологических методов. Большинство из них основано на определении защитных (терапевтических) свойств иммуноглобулинов/иммунных сывороток на животных. Например, определяют дозу, необходимую для предотвращения гибели 50% мышей, зараженных летальной дозой яда (токсина). Не рекомендуется замена тестирования *in vivo* на методы *in vitro*. Альтернативные подходы могут использоваться при предоставлении данных, подтверждающих корреляцию с результатами, полученными на животных.

8.5.3 Требования к маркировке лекарственных средств на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток изложены в [6].

8.5.4 С целью обоснования условий хранения и установления срока годности проводят испытания стабильности как субстанций, так и лекарственных средств на основе иммуноглобулинов/иммунных сывороток в соответствии с ТКП 521.

Приложение А (рекомендуемое)

Информация по потенциальным вирусным контаминантам

В таблице А.1 приведены примеры вирусов, вероятность присутствия которых следует учитывать при разработке системы мониторинга за здоровьем животных-доноров биологического материала. Данная система должна быть внедрена для каждого разрабатываемого вида продукции с включением следующих специальных мероприятий:

- изучение эпидемиологических данных по инфекционным заболеваниям в стране или географическом регионе, в котором выращивают животных-доноров;
- использование жестких барьерных систем, которые эффективно предохраняют животных-доноров от контактов с дикими особями, включая грызунов;
- обеспечение надежной системы ветеринарного контроля;
- тестирование всех (или отобранных для этой цели случайным образом) животных-доноров до их введения в производственное стадо и через определенные промежутки времени в последующем.

Наличие/отсутствие инфекционных заболеваний в стране происхождения животных-доноров должно подтверждаться официальным сертификатом компетентного органа. Также необходимо подтверждение того, что в данном регионе проводится обязательное оповещение о подозрении на выявление инфекционных заболеваний, включая последующую клиническую и лабораторную верификацию.

Таблица А.1 – Потенциальные вирусные контаминанты

	Вид животных		
	Кролик	Лошадь	Овца/Коза
Ротавирус кролика		Восточная, Западная и Венесуэльская лошадиная лихорадка*	Вирус ящера*
Реовирус тип 3*		Вирус энцефалита Сент-Луиса*	Лихорадка Весселсброн*
Оспа*		Вирус энцефалита японский тип В*	Вирусный энцефаломиелит *
Вирус миксоматоза		Вирус везикулярного стоматита*	Вирус лихорадки долины Рифт*
Вирус фибромы Шоупа		Лошадиный герпес (тип 1-4)*	Вирус клещевого энцефалита*
Вирус геморрагической лихорадки		Вирус лихорадки Западного Нила*	Катаральная лихорадка овец*
Папилломавирус		Вирус лошадиной кори*	Вирус везикулярного стоматита*
Парвовирус		Вирус болезни Борна*	Вирус парагриппа тип 3*
Почечный вакуолизирующий вирус		Реовирус (тип 1-3)*	Вирус болезни Борна*
Герпес		Вирус лошадиного гриппа*	Реовирус, тип 1-3
Аденовирус		Лошадиный ротавирус	Респираторно-синцитиальный вирус
Вирус энцефаломиокардита		Лошадиный и бычий папиллома-вирусы (EqPV 1-2; BPV 1-2)	Ротавирус
Вирус болезни Борна*		Вирус лошадиной инфекционной анемии	Вирус Акабане
Вирус сендай*		Вирус лошадиного артерита	Вирус герпеса овечий тип 2
Обезьяний парагрипп*		Африканская чума лошадей (Орби)	Вирус герпеса бычий тип 1,2,4
Вирус пневмонии мышей		Лошадиный парвовирус	Вирус пограничной болезни овец
			Папилломовирус овечий/бычий
			Вирус диареи бычий
			Вирус артроэнцефалита
			Чума мелких жвачных животных (Морбилливирус)
			Болезни овец Найроби
			Вирусы эпизоотических геморрагических заболеваний
			Вирус лихорадки реки Росс
			Меди-висна вирус
			Вирус лейкемии бычий
			Аденовирусы

*Вирусы, классифицированные как патогенные для человека.

Библиография

- [1] ГФ РБ II – 2-е изд. – т. 1. Молодечно, 2012.
- [2] CPMP/BWP/410/01, rev. 1
Committee for proprietary medicinal products, London
(Комитет по патентованным лекарственным средствам для человека, Лондон)
EU note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.
(Примечание к Европейскому Руководству по минимизации риска передачи агентов спонгиформной энцефалопатии с лекарственными средствами и ветеринарными препаратами)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [3] Плазма человеческая для фракционирования. ГФ РБ – 1-е изд. – т. 3. Молодечно, 2009. – С. 486-488.
- [4] Вирусная безопасность. ГФ РБ II – 2-е изд. – т. 1. Молодечно, 2012. – С. 789.
- [5] CHMP/BWP/268/95
Committee for proprietary medicinal products, London
(Комитет по патентованным лекарственным средствам для человека, Лондон)
Note for Guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses.
(Примечание к Руководству по проведению исследований по валидации удаления вирусов: разработка, значимость и интерпретация исследований по инактивации и удалению вирусов.)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [6] Иммунные сыворотки животного происхождения для медицинского применения. ГФ РБ II – 2-е изд. – т. 1. Молодечно, 2012. – С. 1058-1061.

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»,
д.м.н., профессор

Гапанович В.Н.

Заведующий отделом экспериментальной медицины и
фармации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»,
к.б.н., доцент

Мельнова Н.И.

Заместитель директора по научной работе Государственно-
го предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Андреев С.В.

Заведующий отделом промышленной биотехнологии Госу-
дарственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Белявский К.М.

Младший научный сотрудник отдела экспериментальной
медицины и фармации Государственного предприятия
«НПЦ ЛОТИОС»

Каратай Н.М.