

Разработка и аттестация отраслевого стандартного образца для оценки подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной

М. В. Абрамцева, Т. И. Немировская, О. Б. Устинникова, О. В. Фадейкина,
Р. А. Волкова, А. А. Мовсесянц

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 16.08.2016 г. Принята к публикации 17.11.2016 г.

Представлены материалы по разработке и аттестации отраслевого стандартного образца (ОСО) вакцины менингококковой группы А полисахаридной для оценки качества серий вакцины по показателю «Подлинность». Разработана программа и методика аттестации ОСО. Образцы вакцины — кандидата в ОСО были испытаны по показателям: «Описание», «Время растворения», «Прозрачность восстановленного раствора», «Цветность восстановленного раствора», «Механические включения», «Потеря в массе при высушивании», «Точность розлива», «Фосфор», «Стерильность», «Пирогенность», «Аномальная токсичность», что подтвердило их соответствие требованиям действующей Фармакопейной статьи предприятия (ФСП) ЛС-00392–180512. Определена аттестуемая характеристика: ОСО должен тормозить реакцию пассивной гемагглютинации (РТПГА) в гомологичной «А» системе в диапазоне концентрации полисахарида от 0,19 до 0,39 мкг в 1 мл при отсутствии тормозящего эффекта в гетерологичной «С» системе в концентрации полисахарида 50 мкг в 1 мл. Срок годности ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной установлен по сроку годности вакцины и составляет 2 года. Утвержден пакет нормативных документов на научно-техническую продукцию ОСО 42–28–428–2014 подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной (паспорт, маркировка макет этикетки первичной упаковки и инструкция по применению).

Ключевые слова: стандартный образец (СО); отраслевой стандартный образец (ОСО); вакцина менингококковой группы А полисахаридная; подлинность.

Библиографическое описание: Абрамцева МВ, Немировская ТИ, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Волкова РА, Мовсесянц АА. Разработка и аттестация отраслевого стандартного образца для оценки подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2016; 16 (4): 260–263.

Менингококковая инфекция (МИ) — острое инфекционное заболевание, вызываемое менингококком *Neisseria meningitidis*. Менингококковая инфекция распространена повсеместно и отличается тяжелым течением, неблагоприятными исходами при неадекватной терапии. В Российской Федерации среди причин менингококковой инфекции лидирующее место занимает менингококк серогруппы А. Так, в Москве на долю заболеваний, обусловленных менингококком серогруппы А, приходится около 70,0 %. Показатель летальности от генерализованных форм инфекции составляет 12,5 % [1].

Наиболее действенная мера борьбы с МИ — специфическая вакцинация. В Российской Федерации в настоящее время осуществляется производственный выпуск вакцины менингококковой группы А полисахаридной, которая по всем показателям качества отвечает требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейской фармакопеи (ЕФ) [2, 3]. В практике отечественного здравоохранения вакцина применяется с 1981 г. для профилактики генерализованных форм менингококковой инфекции у детей от 1 года, подростков и взрослых и с целью экстренной профилактики в очагах инфекции, вызванной менингококком серогруппы А [1].

В Российской Федерации показанием к профилактической иммунизации с помощью вакцины менингококковой группы А полисахаридной является повышенная заболеваемость (20 на 100000 населения и более) в пред-

шествующем или текущем году [4]. Прививки против менингококковой инфекции включены в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [5].

Технология производства вакцины менингококковой группы А полисахаридной в Российской Федерации за последние годы претерпела значительное усовершенствование: было изменено место производства, а также были внесены изменения в методы контроля ряда показателей качества [1].

Одним из наиболее важных критериев оценки качества вакцины менингококковой группы А полисахаридной является определение показателя «Подлинность».

Согласно требованиям действующей Фармакопейной статьи предприятия (ФСП), подлинность вакцины менингококковой группы А полисахаридной и субстанции для ее приготовления оценивается полуколичественным методом в реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА). При этом вакцина должна тормозить реакцию пассивной гемагглютинации в гомологичной «А» системе (сыворотка диагностическая менингококковая серогруппы А, диагностикум эритроцитарный менингококковый серогруппы А) в концентрации не выше 0,4 мкг полисахарида в 1 мл при отсутствии тормозящего эффекта в гетерологичной «С» системе (сыворотка диагностическая менингококковая серогруппы С, диагностикум эритроцитарный менингококковый серогруппы С) в концентрации полиса-

хариды 50 мкг в 1 мл [6]. Указанный метод не всегда обеспечивает получение достоверных результатов, особенно при использовании его микромодификации. Большое значение при постановке данной реакции имеет качество используемых реагентов: диагностических сывороток и эритроцитарных диагностикумов. В связи с этим для оценки стабильности получаемых результатов возникает необходимость в разработке стандартного образца (СО) [1].

СО, в том числе категории «отраслевые», выполняют важную роль в системе производства и обеспечения качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Их используют в качестве эталона для оценки величин биологических показателей и стандартизации методов контроля готовой продукции [7–10].

ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной предназначен для контроля стабильности результатов определения подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной методом РТПГА.

В связи с тем, что в настоящее время в отечественной и мировой практике производства и контроля вакцин отсутствует СО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной, его разработка и аттестация являются актуальной задачей.

Цель настоящего исследования — разработка и аттестация отраслевого стандартного образца подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной в соответствии с руководящими документами по СО [11–13].

Порядок разработки стандартного образца предусматривает:

- разработку программы аттестации ОСО;
- проведение испытаний по подтверждению соответствия образцов кандидата в ОСО требованиям действующей ФСП на вакцину;
- установление значения аттестуемой характеристики;
- определение срока годности;
- разработку проекта нормативных документов (паспорт, макет этикетки первичной упаковки, инструкция по применению стандартного образца подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной).

Материалы и методы

Материалы

В качестве кандидата в ОСО была использована серия вакцины менингококковой группы А полисахаридной, выпущенная 03.2013 г. Серия была испытана в соответствии с действующей ФСП ЛС-00392–180512 по всем показателям качества и рекомендована для испытания и аттестации.

В работе использовали наборы реагентов «Диагностикум эритроцитарный менингококковый полисахаридный группы А, жидкий» и «Диагностикум эритроцитарный менингококковый полисахаридный группы С, жидкий», ООО «Био-Диагностика», ТУ 9388-004-68925985–10.

Методы

Определение подлинности кандидата в ОСО проводили в соответствии с действующей ФСП в РТПГА.

Постановка реакции РТПГА проводилась в 2 этапа:

1. Определение рабочего разведения менингококковых диагностических сывороток, входящих в состав наборов «Диагностикум эритроцитарный менингококковый полисахаридный группы А, жидкий» и «Диагностикум

эритроцитарный менингококковый полисахаридный группы С, жидкий».

2. Постановка РТПГА с использованием кандидата в ОСО.

Определение рабочего разведения сывороток проводили в соответствии с требованиями нормативной документации ФСП (ЛС-000302-180512) в реакции пассивной геммагглютинации (РПГА). Для постановки реакции готовили двукратные разведения менингококковых сывороток серогрупп А и С в 0,9 % растворе натрия хлорида в объеме 50 мкл, начиная с разведения сывороток 1:10. В каждую из лунок с разведениями сывороток прибавляли по 25 мкл гомологичного диагностикума. Планшеты встряхивали и оставляли на два часа при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Обязательным контролем является проверка отсутствия спонтанной агглютинации диагностикума, для чего в две лунки, содержащие по 50 мкл 0,9 % раствора натрия хлорида, добавляли по 25 мкл диагностикума серогруппы А и в две лунки — диагностикума серогруппы С.

Учет результатов по определению рабочих разведений сывороток проводили по четырехкратной системе. Последнее разведение сывороток, в котором наблюдается агглютинация почти всех эритроцитов с малозаметным кольцом из осевших неагглютинированных эритроцитов, является титром сыворотки. Предыдущее разведение используется в качестве рабочего разведения сыворотки.

Реакцию РТПГА проводили в параллельных опытах с использованием кандидата в ОСО. Для постановки РТПГА в полистироловых планшетах готовили два ряда двукратных разведений кандидата в ОСО в 0,9 % растворе натрия хлорида, начиная с 50 мкг в 1 мл. Начальную концентрацию устанавливали путем определения содержания количества полисахарида серогруппы А в образцах кандидата в ОСО. Содержание полисахарида определяется расчетным путем по содержанию фосфора. В каждую лунку первого ряда добавляли рабочее разведение сыворотки менингококковой серогруппы А в объеме 25 мкл, а в каждую лунку второго ряда — сыворотки менингококковой серогруппы С. Затем в каждую лунку добавляли по 25 мкл соответствующего диагностикума. Планшеты встряхивали и оставляли на два часа при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Учет результатов РТПГА: учитывали ярко выраженный осадок неагглютинированных эритроцитов, который может быть оценен не менее чем на +++.

Результаты и обсуждение

Образцы кандидата в ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной были испытаны в соответствии с действующей ФСП ЛС-00392-180512 по показателям: «Описание», «Время растворения», «Прозрачность восстановленного раствора», «Цветность восстановленного раствора», «Механические включения», «Потеря в массе при высушивании», «Точность розлива», «Фосфор», «Стерильность», «Пирогенность», «Аномальная токсичность». Образцы кандидата в ОСО соответствуют требованиям ФСП ЛС-00392-180512 по всем исследованным показателям.

Исследуемый кандидат в ОСО предназначен для контроля стабильности определения подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной методом РТПГА. В соответствии с разработанной программой атте-

станции ОСО, проведены испытания 10 образцов серии кандидата в ОСО по показателю «Подлинность». В 6 из 10 проведенных испытаний торможение реакции пассивной гемагглютинации происходило в концентрации полисахарида 0,39 мкг/мл, а в 4 испытаниях — 0,19 мкг/мл. В результате проведенных исследований было определено, что кандидат в ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной тормозит реакцию пассивной гемагглютинации с гомологичной сывороткой в диапазоне концентраций полисахарида от 0,19 до 0,39 мкг/мл. Тормозящий эффект с гетерологичной сывороткой в концентрации полисахарида 50 мкг/мл отсутствует.

Результаты аттестации образцов кандидата в ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной дали основание рекомендовать его в качестве отраслевого стандартного образца (ОСО). Образцу присвоен номер ОСО 42-28-428-2014. Оформлен паспорт на научно-техническую продукцию.

Разработаны и утверждены в установленном порядке макет этикетки первичной упаковки, инструкция по применению ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной.

Срок годности аттестованного ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной, установленный на основании исследования стабильности вакцины, составляет 2 года (по ФСП на вакцину).

Выводы

1. Проведена разработка и аттестация ОСО подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной.

2. Образцы кандидата в ОСО соответствуют требованиям ФСП ЛС-00392-180512 по всем исследованным показателям.

3. По результатам исследований определено значение аттестованной характеристики: ОСО должен тормозить реакцию пассивной гемагглютинации (РТПГА) в гомологичной «А» системе в диапазоне концентрации полисахарида от 0,19 до 0,39 мкг в 1 мл при отсутствии тормозящего эффекта в гетерологичной «С» системе в концентрации полисахарида 50 мкг в 1 мл.

4. Результаты аттестации образцов кандидата в ОСО дали основание рекомендовать его в качестве ОСО.

5. Утвержден пакет нормативных документов на научно-техническую продукцию ОСО 42-28-428-2014 подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Абрамцева Марина Витальевна. Ведущий эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Немировская Татьяна Ивановна. Начальник лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Устинникова Ольга Борисовна. Начальник лаборатории биохимии МИБП Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Фадеекина Ольга Васильевна. Главный технолог Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Волкова Рауза Асхатовна. Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р биол. наук.

Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Абрамцева Марина Витальевна; Abramtceva@expmed.ru

ридной (паспорт, макет этикетки первичной упаковки и инструкция по применению).

6. Установленный срок годности аттестованного ОСО подлинности вакцины составляет 2 года.

Литература

1. Немировская ТИ, Абрамцева МВ, Тарасов АП, Мовсесянц АА. Разработка метода оценки показателя «Подлинность» вакцины менингококковой группы А полисахаридной с помощью ИФА. *Биопрепараты* 2013; (2): 39–43.
2. WHO technical reports series № 658. Geneva; 1981.
3. European Pharmacopoeia 7.0.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Вакцина менингококковая группы А полисахаридная».
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.2512-09 «Профилактика менингококковой инфекции».
6. ФСП ЛС-00392-180512 «Вакцина менингококковая группы А полисахаридная».
7. Гайдарова ЛА, Никитина ТН, Фадеекина ОВ, Байкова МЛ, Устинникова ОВ, Климов ВИ, Шведов ДВ. Аттестация отраслевого стандартного образца активности лейкоцитарного интерферона альфа типа. *Биопрепараты* 2014; (2): 31–6.
8. Борисевич ИВ, Петухов ВГ, Мовсесянц АА, Волкова РА, Фадеекина ОВ, Устинникова ОВ и др. Стандартные образцы для контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов. В кн.: *Вакцинология-2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней Тезисы всероссийской научно-практической конференции.* С. 27–8.
9. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкур ВА, Бармин АВ. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Хим-фарм журн.* 2015; 49(11): 54–6.
10. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова Р. А., Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкур ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Хим-фарм журн.* 2016; 50(4): 40–3.
11. ГОСТ 8.315-97 Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения. М.: Издательство стандартов; 2004.
12. ГОСТ 8.894-2010 (ISO Guide 35:2006, MOD). Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие и статистические принципы определения метрологических характеристик стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2012.
13. ISO Guide 35 Reference Materials. General and statistical principles for certifications. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=39269.

The development and certification of the industrial reference standard for identification of meningococcal polysaccharide vaccine group A

M. V. Abramtseva, T. I. Nemirovskaya, O. B. Ustinnikova, O. V. Fadeykina, R. A. Volkova, A. A. Movsesyants

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article highlights the materials on the development and certification of the industrial reference standard (IRS) for identification of meningococcal polysaccharide vaccine group A. The scheme and methodology for IRS certification have been developed. Samples of the vaccine IRS candidate have been tested in terms of: «Description», «Dissolution time», «Transparency of reconstituted solution», «Colourity of reconstituted solution», «Particulate matter», «Loss on drying», «Accuracy of filling», «Phosphorus», «Sterility», «Pyrogenicity», «Abnormal toxicity», confirming their compliance with the current Pharmacopoeia monograph MP-00392-180512. The certified characteristic has been determined: IRS should slow down passive hemagglutination (PHIA) in «A» homologous system with polysaccharide concentration in the range from 0.19 to 0.39 µg per 1 ml in the absence of the inhibitory effect in «C» heterologous system with polysaccharide concentration of 50 µg per 1 ml. The shelf life of the IRS meningococcal group A polysaccharide vaccine for identification has been set against the vaccine shelf life and has been equal to 2 years. The set of regulatory documents on the scientific and technical product IRS 42-28-428-2014 IRS meningococcal group A polysaccharide vaccine for identification (certificate, draft label of primary package and patient information leaflet) has been approved.

Key words: reference standard (RS); industrial reference standard (IRS); meningococcal polysaccharide vaccine group A; identity.

For citation: Abramtseva MV, Nemirovskaya TI, Ustinnikova OB, Fadeykina OV, Volkova RA, Movsesyants AA. The development and certification of the industrial reference standard for identification of meningococcal polysaccharide vaccine group A. *Genotyping problems of microorganisms. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (4): 260–263.

References

1. Nemirovskaya TI, Abramtseva MV, Tarasov AP, Movsesyants AA. Development of identification assessment method for meningococcal group A polysaccharide vaccine by ELISA. *Biopreparaty* 2013; (2): 39–43 (in Russian).
2. WHO technical reports series № 658. Geneva; 1981.
3. European Pharmacopoeia 7.0.
4. Instructions for use of the preparation for medical use «Vaccine meningococcal of group A polysaccharide» (in Russian).
5. Sanitary epidemiological rules SP 3.1.2.2512-09 «Prevention of meningococcal infection» (in Russian).
6. FSP LS-00392-180512 «Vaccine Meningococcal group A polysaccharide» (in Russian).
7. Gaiderova LA, Nikitina TN, Fadeikina OV, Baikova ML, Ustinnikova OB, Klimov VI, Shvedov DV. Evaluation of branch reference standard of leucocyte interferon alpha activity. *Biopreparaty* 2014; (2): 31–6 (in Russian).
8. Borisevich IV, Petukhov VG, Movsesyants AA, Volkova RA, Fadeikina OV, Ustinnikova OV, et al. Reference materials for quality control of medical immunobiological preparations. In: *Vaccinology-2010. Improving immunobiological means of prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases Abstracts of All-Russian scientific-practical conference*. P. 27–8 (in Russian).
9. Merkulov VA, Sakanyan EI, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA, Barmin AV. Modern approaches to development of reference substances for evaluation of the quality of pharmaceuticals. *Pharmaceuticals Chemistry J.* 2015; 49(11): 54–6.
10. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeia standard samples and their practical application in the national drug standardization system. *Pharmaceuticals Chemistry J.* 2016; 50(4): 258–61.
11. GOST 8.315-97 State system for ensuring the uniformity of measurements. Standard samples of structure and properties of substances and materials. The main provisions. Moscow: Izdatelstvo standartov; 2004 (in Russian).
12. GOST 8.894-2010 (ISO Guide 35:2006, MOD). State system for ensuring the uniformity of measurements. Standard samples of materials (substances). General and statistical principles for determining the metrological characteristics of reference materials. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
13. ISO Guide 35 Reference Materials. General and statistical principles for certifications. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=39269.

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Abramtseva MV. Leading expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Centre for Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Nemirovskaya TI. Head of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Ustinnikova OB. Head of Laboratory of Biochemistry of medical immunobiological preparations of Test Centre for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Fadeikina OV. Chief technologist of Test Centre for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Volkova RA. Head of the Laboratory of molecular biology and genetic testing methods of Test Centre for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Biological Sciences.

Movsesyants AA. Head of Test Center for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.