

Аттестация отраслевого стандартного образца специфической активности вакцины полиомиелитной пероральной, двухвалентной, живой аттенуированной 1, 3 типов — БиВак полио

Е. В. Карпова, А. Д. Сангаджиева, Т. В. Мамонтова, О. В. Фадейкина, Р. А. Волкова,
К. А. Саркисян, А. А. Мовсесянц

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

Поступила 28.02.2017 г. Принята к публикации 14.04.2017 г.

Для стандартизации и контроля новой двухвалентной вакцины БиВак полио (вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов), разработанной в Российской Федерации на производстве ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова», необходимо наличие отраслевого стандартного образца (ОСО) для определения регламентированного нормативной документацией содержания инфекционных единиц каждого из двух типов полиовирусов в дозе вакцины. Представлены материалы по аттестации первого отраслевого стандартного образца (ОСО) специфической активности вакцины полиомиелитной пероральной, двухвалентной, живой аттенуированной 1, 3 типов. Проведены испытания по оценке показателей: «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Стерильность», «Подлинность», «Специфическая активность», «Термостабильность». Показатели качества «Подлинность», «Специфическая активность», «Термостабильность» оценивали в сравнении с ОСО вакцинного вируса полиомиелита 1 типа (ОСО 42-28-362-2016) и ОСО вакцинного вируса полиомиелита 3 типа (ОСО 42-28-372-2015). Установлена аттестованная характеристика ОСО: для 1 типа — $10^{7,38 \pm 0,38}$ ТЦД₅₀/мл; для 3 типа — $10^{6,7 \pm 0,48}$ ТЦД₅₀/мл и срок годности — 1,5 года. Отраслевому стандартному образцу присвоен номер — ОСО 42-28-434-2016. ОСО может быть использован при испытании специфической активности коммерческих серий БиВак полио.

Ключевые слова: вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов; отраслевой стандартный образец; специфическая активность; референс-препараты; хранение вакцины; культура клеток.

Библиографическое описание: Карпова ЕВ, Сангаджиева АД, Мамонтова ТВ, Фадейкина ОВ, Волкова РА, Саркисян КА, Мовсесянц АА. Аттестация отраслевого стандартного образца специфической активности вакцины полиомиелитной пероральной, двухвалентной, живой аттенуированной 1,3 типов — БиВак полио. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(2): 122–127.

В 1988 г. Ассамблея ВОЗ поставила задачу глобальной ликвидации полиомиелита на земном шаре до 2000 г. В 1996 г. Российская Федерация приступила к выполнению Национальной программы ликвидации полиомиелита, вызванного диким полиовирусом. В качестве инструмента для достижения цели глобальной ликвидации инфекции ВОЗ была рекомендована иммунизация живой оральной полиомиелитной вакциной, которая могла обеспечить не только создание надежной иммунной прослойки и снижение заболеваемости до нулевого уровня среди населения, но и прерывание циркуляции дикого полиовируса [1, 2].

Вместе с тем на заключительном этапе искоренения полиомиелита на первый план вышли две проблемы, связанные с применением живой пероральной полиомиелитной вакцины — это возможность возникновения случаев поствакцинальных осложнений в виде вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и возможность формирования вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ).

С полиовирусом типа 2 связано 40 % случаев ВАПП [3].

В мире с 2000 г. зарегистрировано 748 случаев полиомиелита, вызванного ВРПВ. В 2013 г. 7 стран сообщили о случаях полиомиелита, вызванных ВРПВ. Все они были связаны с полиовирусом 2 типа. Так как дикий полиовирус 2 типа был искоренен в 1999 г., случаи полио-

миелита, связанные с вирусом 2 типа, по-видимому, являются результатом продолжающегося использования трехвалентной живой пероральной полиомиелитной вакцины [4].

Для окончательного решения глобальной программы искоренения полиомиелита ВОЗ разработала «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг.», в соответствии с которым было рекомендовано всем странам отказаться от использования полиовируса 2 типа в трехвалентной живой пероральной полиомиелитной вакцине.

В рамках исполнения решения ВОЗ, в котором рекомендовано всем странам перейти на вакцинацию двухвалентной пероральной полиомиелитной вакциной, в Российской Федерации на производстве ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» (ныне — Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН») была разработана двухвалентная вакцина БиВак полио (вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов).

Стандартизация и контроль новой полиомиелитной вакцины требуют создания и применения в практике ее производства и контроля отраслевых стандартных образ-

цов (ОСО) для определения регламентированного НД содержания инфекционных единиц каждого из двух типов полиовирусов в дозе вакцины. С этой целью на предприятии ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» в конце 2013 г. был разработан Производственный стандартный образец (ПСО 0605-02-12) для определения активности вакцины полиомиелитной пероральной 1, 3 типов в культуре клеток Нер-2 (Цинциннати), имеющий следующие характеристики: титр полиовируса 1 типа — $10^{7,46 \pm 0,08}$ ТЦД₅₀/мл; титр полиовируса 3 типа — $10^{6,54 \pm 0,07}$ ТЦД₅₀/мл.

Целью настоящей работы является аттестация ОСО, материалом для которого послужил ПСО 0605-02-12. В основу аттестации были положены рекомендации ВОЗ, опыт разработчиков ОСО вакцины полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов; ОСО вакцинных вирусов полиомиелита для определения активности полиомиелитных моновакцин, а также опыт сотрудников ГИСК им. Л. А. Тарасевича и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по созданию ОСО для стандартизации и контроля других вирусных вакцин [5–10].

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Определение показателей качества кандидата в ОСО активности вакцины для профилактики полиомиелита.
2. Установление значения аттестуемой характеристики кандидата в ОСО — специфической активности.
3. Установление срока годности ОСО.

Материалы и методы

Материалы

1. Кандидат в ОСО активности вакцины для профилактики полиомиелита представляет собой смесь аттенуированных штаммов вирусов полиомиелита 1 типа (штамм Sabin LSe 2 ab/кп2), 3 типа (Sabin Leon 12alb/кп 3), полученных на культуре клеток почек африканских зеленых мартышек (КПЗМ).

2. Референс-препараты:

– ОСО вакцинного вируса полиомиелита 1 типа для определения активности моновакцины полиомиелитной пероральной 1 типа в культуре клеток Нер-2 Цинциннати (ОСО 42-28-362–2016).

– ОСО вакцинного вируса полиомиелита 3 типа для определения активности моновакцины полиомиелитной пероральной 3 типа в культуре клеток Нер-2 Цинциннати (ОСО 42-28-372–2015).

3. Культура клеток

Использовали культуру клеток линии Нер-2 (Цинциннати) на уровне от 180 до 191 пассажа.

4. Культуральная среда:

– Среда для культивирования — Игла МЕМ с L-глутамином (ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова») с добавлением 40 мкг/мл антибиотика гентамицина сульфата, 5 % сыворотки эмбриональной телячьей (производства Life technologies).

– Среда для разведения — Игла МЕМ с L-глутамином (ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова»), с добавлением 40 мкг/мл антибиотика гентамицина сульфата, 2 % сыворотки эмбриональной телячьей (производства Life technologies).

5. Сыворотки диагностические:

– Сыворотки диагностические энтеровирусные моновалентные сухие для реакции нейтрализации 1 тип, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова»;

– Сыворотки диагностические энтеровирусные моновалентные сухие для реакции нейтрализации 3 тип, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова».

Методы

Испытания кандидата в ОСО по показателям: «Прозрачность», «Цветность», «рН», «Стерильность», «Подлинность», «Специфическая активность», «Термостабильность» проводили по методикам, изложенным в нормативной документации ЛП-003511-180316 на БиВак полио (вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов) [11].

Показатели «Подлинность», «Специфическая активность», «Термостабильность» определяли методом микротитрования в планшетах для культуры клеток по цитопатогенному действию [11, 12].

Принцип метода. В основе метода микротитрования лежит реакция нейтрализации вируса сыворотками диагностическими энтеровирусными моновалентными сухими для реакции нейтрализации 1 и 3 типов. Рост клеток Нер-2 (Цинциннати) зависит от полноты нейтрализации. Специфическую активность оценивали по цитопатогенному действию и выражали в тканевых цитопатогенных инфекционных дозах (ТЦД₅₀) [11, 12].

Подготовка образцов кандидата в ОСО и референс-препарата для определения показателя «Термостабильность». Для каждого титрования отбирали по 3 образца кандидата в ОСО и один образец референс-препарата. Прогревали при температуре (37 ± 1) °С в течение 48 ч. Далее содержимое трех образцов кандидата в ОСО объединяли в один, перемешивали и готовили разведения испытуемого образца (кандидата в ОСО). Готовили разведения референс-препарата и контрольных образцов. Контрольными образцами являются образцы, не подвергшиеся прогреванию [11, 12].

Подготовка образцов кандидата в ОСО для определения показателя «Специфическая активность». Для каждого титрования отбирали по три образца кандидата в ОСО, объединяли в один, тщательно перемешивали и готовили разведения испытуемого образца на среде Игла МЕМ, содержащей 2 % эмбриональной сыворотки [11, 12].

Статистические методы

– Учитывали результаты только тех титрований, в которых значения титров, одновременно титруемых с ОСО референс-препаратов, не отличаются от среднего значения титров, указанных в паспорте: ОСО вакцинного вируса полиомиелита 1 типа — $8,01 \pm 0,36$ lg; ОСО вакцинного вируса полиомиелита 3 типа — $7,36 \pm 0,22$ lg;

– обработку результатов титрования проводили по методу Рида и Менча;

– статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel с вычислением среднего значения, стандартного отклонения, ошибки средней, 95 % доверительного интервала, оценку достоверности различий проводили по критерию Стьюдента, который рассчитывали по формуле

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (1)$$

где X_1 и X_2 — среднее арифметическое для активности вируса полиомиелита типа 1 и типа 3 соответственно; m_1 и

m_2 — ошибка среднего арифметического для X_1 и X_2 , рассчитанная по формуле [13]:

$$m = \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (2)$$

где S — среднее квадратическое отклонение; n — число испытаний.

Результаты и обсуждение

Показатели качества кандидата в ОСО оценивали по НД на БиВак полио (Вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов) ЛП-003511-180316 [11].

Показатели «Прозрачность», «Цветность» оценивали визуально. ОСО представляет собой прозрачную жидкость розово-малинового цвета.

Определение pH проводили потенциометрическим методом. pH составляет 6,8.

Стерильность оценивали методом прямого посева — препарат стерилен.

Подтверждение подлинности кандидата в ОСО проводили с использованием смеси сывороток диагностических энтеровирусных моновалентных сухих для реакции нейтрализации 1 и 3 типов. Испытание образцов проводили в трех повторах.

Титр вируса в присутствии смеси сывороток диагностических энтеровирусных моновалентных сухих 1, 3 типов снижался более чем на 2 lg в сравнении с титром вируса без добавления сывороток, что подтверждает подлинность образцов.

Таблица 1. Результаты титрования кандидата в ОСО по показателю «Термостабильность»

Титр кандидата в ОСО — контрольные образцы, lg ТЦД ₅₀ /мл	Титр кандидата в ОСО после прогрева образцов, lg ТЦД ₅₀ /мл	Разница значений, lg ТЦД ₅₀ /мл
7,8	7,5	0,3
7,8	7,4	0,4
7,1	7,3	0,2

Испытания образцов по показателю «Термостабильность» также проводили в трех повторах. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, разница значений титров контрольных образцов ПСО и образцов после прогрева колеблется от 0,2 до 0,4 lg. Титр вируса не снижался более чем на 0,5 lg после прогрева при (37±1) °С в течение 48 ч по сравнению с контрольными образцами, что свидетельствует о термостабильности образцов.

Таким образом, качество кандидата в ОСО по показателям: «Прозрачность», «Цветность», «pH», «Стерильность», «Подлинность», «Термостабильность» соответствует требованиям НД на вакцину БиВак полио [11].

Установление значения аттестуемой характеристики кандидата в ОСО проводили двумя операторами. Аттестуемой характеристикой в данной работе является специфическая активность, которую оценивали по специфической активности на одном и разных пассажах культуры клеток Нер-2 (Цинциннати).

Испытание образцов на одном пассаже клеток проводили в девяти повторах параллельно с референс-препаратами. Для испытания использовали клетки с уровнем пассажа 180. Результаты представлены в таблице 2.

Значения t -критерия Стьюдента, вычисленные по результатам определения активности вирусов полиомиелита 1 типа ($t_{\text{экс.тип1}}$) и 3 типа ($t_{\text{экс.тип3}}$) двумя операторами на одном пассаже клеточной культуры, составили $t_{\text{экс.тип1}} = 0,59$ и $t_{\text{экс.тип3}} = 0,14$ соответственно. Полученные значения меньше, чем критическое значение $t_{\text{табл}}$, равное 2,37 (при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе степеней свободы $f = 7$), что свидетельствует о том, что различия результатов определения активности вакцинного вируса полиомиелита типа 1 и типа 3, полученные разными операторами на одном пассаже культуры клеток Нер-2 (Цинциннати), статистически не значимы.

Специфическая активность кандидата в ОСО на разных пассажах культуры клеток Нер-2 (Цинциннати) была проведена одним оператором. Для испытания использовали клетки Нер-2 (Цинциннати) с уровнем пассажа от 188 до 191.

Испытание образцов проводили в одиннадцати повторах также параллельно с референс-препаратами: ОСО вакцинного вируса полиомиелита 1 типа и ОСО вакцинного вируса полиомиелита 3 типа.

Таблица 2. Результаты титрования кандидата в ОСО и референс-препаратов по показателю «Специфическая активность» на одном пассаже культуры клеток

Оператор	Характеристика	Кандидат в ОСО		Референс-препарат 1 тип	Референс-препарат 3 тип
		1 тип	3 тип		
№ 1 $n = 5$	X_{cp} (lg ТЦД ₅₀ /мл)	7,48	6,96	7,85	7,52
	S (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,25	0,09	0,15	0,13
	$2S$ (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,50	0,18	0,30	0,26
	m_1 (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,11	0,04	—	—
№ 2 $n = 4$	X_{cp} (lg ТЦД ₅₀ /мл)	7,38	6,98	7,79	7,27
	S (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,26	0,26	0,23	0,09
	$2S$ (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,52	0,52	0,46	0,18
	m_2 (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,13	0,13	—	—

X_{cp} — средние арифметические для активности вирусов полиомиелита; S — среднее квадратическое отклонение; m_1 и m_2 — ошибка среднего арифметического для X_{cp} ; n — число испытаний.

Таблица 3. Результаты определения активности кандидата в ОСО на одном и разных пассажах культуры клеток Нер-2 (Цинциннати)

Характеристика	Активность кандидата в ОСО на одном пассаже клеток двумя операторами		Активность кандидата в ОСО на разных пассажах клеток одним оператором	
	1 тип	3 тип	1 тип	3 тип
X_{cp} (lg ТЦД ₅₀ /мл)	7,43	6,97	7,28	6,82
S (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,25	0,17	0,19	0,16
m (lg ТЦД ₅₀ /мл)	0,08	0,06	0,06	0,05
n	9	9	11	11

X_{cp} — средние арифметические для активности вируса полиомиелита; S — среднее квадратическое отклонение; m — ошибка среднего арифметического для X_{cp} ; n — число испытаний.

Таблица 4. Результаты оценки аттестуемого значения специфической активности кандидата в ОСО

Характеристика	Значение аттестуемой характеристики ОСО (lg ТЦД ₅₀ /мл)	
	1 тип	3 тип
На одном пассаже клеток	7,48	6,96
	7,38	6,98
На разных пассажах клеток	7,28	6,82
Данные предприятия	7,40	6,50
X_{cp}	7,38	6,7
S	0,19	0,24
$2S$	0,38	0,48

Данные титрования по показателю «Специфическая активность» на разных пассажах культуры клеток Нер-2 (Цинциннати), а также обобщенные результаты испытаний на одном пассаже представлены в таблице 3.

Значения t -критерия Стьюдента, вычисленные по экспериментальным данным для активности вирусов полиомиелита 1 типа ($t_{\text{эксп.тип1}}$) и 3 типа ($t_{\text{эксп.тип3}}$) на одном пассаже и на разных пассажах клеточной культуры, составило $t_{\text{эксп.тип1}} = 1,2$ и $t_{\text{эксп.тип3}} = 1,8$ соответственно. Полученные значения меньше, чем критическое значение $t_{\text{табл}}$, равное 2,101 (при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и числе степеней свободы $f = 18$). Следовательно, различия между данными по активности вакцинного вируса полиомиелита типа 1 и типа 3, полученные как на одном пассаже, так и на разных пассажах клеточных культур Нер-2 (Цинциннати), статистически не значимы.

Кандидат в ОСО специфической активности вакцины БиВак полио был разработан и аттестован как производственный стандартный образец в ФГУП ПИПВЭ им. М. П. Чумакова в 2013 г. Анализ представленных разработчиком данных за 2015 г. показал отсутствие снижения титра вирусов полиомиелита в реальном времени (титр вируса полиомиелита 1 типа находился в пределах от 7,35 до 7,49 lg; титр вируса полиомиелита 3 типа — от 6,41 до 6,58 lg), что свидетельствует о стабильности препарата.

Для расчета специфической активности кандидата в ОСО использовали весь массив экспериментальных данных. Полученные результаты оценки аттестуемой характе-

ристикой — специфической активности кандидата в ОСО представлены в таблице 4.

Стандартное отклонение составило для 1 типа — 0,19, для 3 типа — 0,24. Два стандартных отклонения — 0,38 и 0,48 соответственно. Таким образом, значения аттестованных характеристик кандидата в ОСО для 1 типа — $10^{7,38 \pm 0,38}$ ТЦД₅₀/мл; для 3 типа — $10^{6,7 \pm 0,48}$ ТЦД₅₀/мл.

С учетом режима хранения вакцины БиВак полио — 2 года при температуре минус 20 °С и ниже, вновь разработанному отраслевому стандартному образцу специфической активности БиВак полио установлен срок годности 1,5 года с последующей переаттестацией и продлением срока его годности.

Выводы

На основании представленных данных можно сделать вывод о соответствии изучаемого кандидата в ОСО требованиям, предъявляемым к стандартным образцам вакцин. Значения аттестованных характеристик кандидата в ОСО составляют: для 1 типа — $10^{7,38 \pm 0,38}$ ТЦД₅₀/мл; для 3 типа — $10^{6,7 \pm 0,48}$ ТЦД₅₀/мл.

Стандартному образцу присвоен номер ОСО 42-28-434-2016. ОСО может быть использован при испытании специфической активности коммерческих серий БиВак полио (вакцины полиомиелитной пероральной, двухвалентной, живой аттенуированной 1, 3 типов).

Литература

- Семенов БФ. Глобальное искоренение полиомиелита и кори: проблемы и решения. *Вакцинация 2001*; 1(13): 2–3.
- Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev.* 2000; 22(2): 298–316.
- Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis.* 1992; 14(2): 568–79.
- Онищенко ГГ, Дроздов СГ, Лялина ЛВ, Бичурина МА, Грачев ВП, Иванова ОЕ и др. Проблемы ликвидации полиомиелита. Санкт-Петербург: НИИЭМ им. Пастера; 2008.
- WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. *WHO Technical Report Series 932, annex 2.* Geneva: 2004: 73–131, 137.
- Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Борисевич ИВ. Опыт Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича по разработке и аттестации медицинских иммунобиологических препаратов. *Стандартные образцы 2011*; (4): 17–21.
- Бондарев ВП, Борисевич ИВ, Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013*; (2): 28–32.
- Волкова РА, Фадейкина ОВ, Борисевич ИВ, Мовсесянц АА, Бондарев ВП. Оценка состояния проблемы аттестации и применения отраслевых стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. *Стандартные образцы 2013*; (3): 58–61.
- Мухачева АВ, Перекрест ВВ, Мовсесянц АА, Саркисян КА, Бутырский АЮ, Фадейкина ОВ и др. Результаты переаттестации отраслевого стандартного образца и использование его при экспертизе качества вакцин против натуральной оспы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016*; 6(91): 70–9.
- Юнасова ТН, Шитикова ОЮ, Фадейкина ОВ, Ильясова ТН, Устинникова ОВ, Волкова РА и др. Аттестация новой серии

- отраслевого стандартного образца активности живой ко-ревой вакцины. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (3): 40–5.
11. Нормативная документация на «БиВак полио» (Вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов) ЛП-003511–180316.
 12. ФС 3.3.1.0037.15. Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов, раствор для приема внутрь. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 3. М.; 2015. С. 1110–25. Available from: <http://femb.ru/feml>.
 13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.

Об авторах

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

Карпова Елена Викторовна. Главный эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного Центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Сангаджиева Анна Джангеровна. Эксперт 2 категории лаборатории вирусных вакцин Испытательного Центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Мамонтова Татьяна Владимировна. Ведущий эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного Центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Фадейкина 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.

Саркисян Каринэ Арташесовна. Начальник лаборатории вирусных вакцин Испытательного Центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

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

Адрес для переписки: Карпова Елена Викторовна; karпова@expmed.ru

Certification of the industry reference standard for the specific activity of «BiVac polio» — live attenuated bivalent oral polio vaccine type 1 and 3

E. V. Karpova, A. D. Sangadzhieva, T. V. Mamontova, O. V. Fadeykina, R. A. Volkova, K. A. Sarkisyan, A. A. Movsesyants

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

The standardization and control of «BiVac polio» (live attenuated bivalent oral polio vaccine type 1 and 3) developed by M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of the Russian Academy of Medical Sciences, called for establishment of an industry reference standard (IRS) to be used in determination of infectious units for each type of the poliovirus in a vaccine dose, according to the requirements of the quality standard. The article gives an account of certification performed for the first batch of a live attenuated bivalent oral polio vaccine type 1 and 3 IRS. The following parameters were tested: Clarity, Colourity, pH, Sterility, Identification, Specific activity, Thermal stability. Identification, Specific activity and Thermal stability of the candidate reference standard were assessed in comparison with the vaccine poliovirus type 1 IRS (IRS 42-28-362–2016) and vaccine poliovirus type 3 IRS (IRS 42-28-372–2015). The IRS certified parameter was found to be: $10^{7.38 \pm 0.38}$ TCID₅₀/ml for type 1 and $10^{6.7 \pm 0.48}$ TCID₅₀/ml for type 3. The IRS was assigned with the number IRS 42-28-434–2016 and a shelf life of 1.5 years. The IRS can be used in specific activity testing of «BiVac polio» commercial batches.

Key words: live attenuated bivalent oral polio vaccine type 1 and 3; industry reference standard; specific activity; reference medicines; vaccine storage; cell culture.

For citation: Karpova EV, Sangadzhieva AD, Mamontova TV, Fadeykina OV, Volkova RA, Sarkisyan KA, Movsesyants AA. Certification of the industry reference standard for the specific activity of «BiVac polio» — live attenuated bivalent oral polio vaccine type 1 and 3. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 122–127.

References

1. Semenov BF. Global eradication of poliomyelitis and measles: problems and solutions. *Vaccination* 2001; 1(13): 2–3 (in Russian).
2. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol. Rev.* 2000; 22(2): 298–316.
3. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis.* 1992; 14(2): 568–79.
4. Onishchenko GG, Drozdov SG, Lyalina LV, Bichurina MA, Grachev VP, Ivanova OE. The problems of polio eradication. Saint Petersburg: Institute Pasteur; 2008 (in Russian).
5. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. WHO Technical Report Series 932, annex 2. Geneva: 2004: 73–131, 137.

6. Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Borisevich IV. The experience of L. A. Tarasevich State Scientific Research Institute for Standardization and Control of Medical and Biological Products in the development and certification of certified reference materials of medical immunobiological products. *Reference Materials* 2011; (4): 17–21 (in Russian).
7. Bondarev VP, Borisevich IV, Volkova RA, Fadeykina OV. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparations. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (2): 28–32 (in Russian).
8. Volkova RA, Fadeykina OV, Borisevich IV, Movsesyants AA, Bondarev VP. Assessment of the current state of certification and use of branch reference materials of medical immunobiological preparations. *Reference Materials* 2013; (3): 58–61 (in Russian).
9. Muhacheva AV, Perekrest VV, Movsesyants AA, Sarkisyan KA, Butyrskiy AU, Fadeykina OV, et al. The Results of Re-certification of Reference Standard Sample Used for the Examination of Quality Smallpox Vaccines. *Epidemiology and vaccinal prevention* 2016; 6(91): 70–9 (in Russian).
10. Yunasova TN, Shitikova OYu, Fadeykina OV, Sidorenko ES, Sukhanova LL, Ilyasova TN, et al. Evaluation of a new series of branch reference standard of live measles vaccine activity. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2014; (3): 40–5 (in Russian).
11. LP-003511–180316. Vaccine poliomyelitis oral, bivalent, live attenuated 1, 3 types (in Russian).
12. ФС 3.3.1.0037.15. The oral polio vaccine 1, 2, 3 types, a solution for intake. *The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 3. Moscow; 2015. P.1110–25. Available from: <http://femb.ru/feml>* (in Russian).
13. Glantz SA. *Primer of Biostatistics. Moscow: Praktika; 1999* (in Russian).

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.

Karpova EV. Chief expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Sangadgieva AD. 2nd professional category expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Mamontova TV. Leading expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Volkova RA. Head of the Laboratory of Molecular Biology and Genetic Test Methods of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Biological Sciences.

Fadeykina OV. Chief technologist of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Sarkisyan KA. Head of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Movsesyants AA. Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Contact e-mail: Karpova Elena Viktorovna; karpova@expmed.ru