

В.П.Бондарев, А.И.Терентьев, С.А.Мельников, Т.А.Бондарева

**ВНЕДРЕНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ОСПЕННОЙ ВАКЦИНЫ «ТЭОВАК»
В СЕРИЙНОЕ ПРОИЗВОДСТВО ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Филиал ФГУ «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны
Российской Федерации» – «Вирусологический Центр», Сергиев Посад*

В Филиале ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» создана и лицензирована производственная база по выпуску эффективной таблетированной оральной оспенной вакцины ТЭОВак. На блочно-модульной аппаратурно-технологической линии (АТЛ) по промышленной технологии было приготовлено несколько серий препарата ТЭОВак, проведена их паспортизация и оценка показателей качества в процессе хранения. Результаты оценки свидетельствовали о соответствии характеристик вакцины требованиям нормативно-технологической документации.

Ключевые слова: вакцина «ТЭОВак», вакцинопрофилактика, производственная база, биологическая безопасность, ортопоксвирусы.

Ликвидация натуральной оспы в мире и последовавшая затем отмена оспопрививания населения привели в настоящее время практически к полному исчезновению популяционного иммунитета к данному возбудителю. Вместе с тем в настоящее время вирус натуральной оспы хранится в двух официально зарегистрированных ВОЗ лабораториях США (Центр контроля заболеваемости, Атланта) и России (ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск). Несмотря на прекращение циркуляции указанного возбудителя, специалисты не исключают возможности возникновения в природе другого не менее патогенного ортопоксвируса. Кроме того, наблюдается увеличение заболеваемости оспой обезьян (в течение 1996–1997 гг. отмечено 511 случаев оспы обезьян у человека) вследствие увеличения передачи возбудителя от человека к человеку с 3–4 в 1977 г. до 8 человек в 1997 г., а также появление завозных вспышек (США, 2003 г.) [13–15].

Указанные выше обстоятельства, а также известные события в США осенью 2001 г. в корне изменили мнение специалистов здравоохранения и заставили всерьез вернуться к вопросу вакцинопрофилактики натуральной оспы [10]. В ряде государств активно ведутся исследования по разработке и созданию запасов оспенной вакцины, иммуноглобулина и химиопрепаратов нового поколения. Наиболее развитые страны создают запас оспенных вакцин для иммунизации населения и вакцинируют свой контингент повышенного риска [7].

В настоящее время в Российской Федерации решены к применению кожная и оральная оспенные вакцины [2, 5]. Препаратом для ревакцинации населения против натуральной оспы наряду с сухой живой оспенной вакциной для кожного применения (производитель НПО «Вирион», Томск) являет-

ся таблетированная живая эмбриональная оспенная вакцина для орального применения (ТЭОВак), разработанная в филиале ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» коллективом авторов под руководством академика РАМН А.А.Воробьева [11, 12]. Следует отметить, что пероральное применение вакцины «ТЭОВак» в условиях ревакцинации дает более слабые вакцинальные реакции по сравнению с кожной вакциной при практически равной эффективности и отсутствии осложнений. Кроме того, опыт использования в эпидочаге натуральной оспы (Эфиопия, 1972–1973 гг.) и предварительные результаты клинических испытаний вакцины «ТЭОВак» показали ее безопасность и эффективность при первичной иммунизации взрослых [3, 4, 9].

Вакцинопрофилактика является единственным реальным способом обеспечения безопасности в отношении заболеваний, вызываемых патогенными для человека ортопоксвирусами, в связи с чем ВОЗ рекомендует хранить на случай чрезвычайной ситуации необходимый для защиты населения запас оспенной вакцины [1].

Указанное свидетельствует о необходимости создания производственных мощностей по выпуску вакцины «ТЭОВак», как более безопасной, обеспечивающей большее удобство и гораздо более высокую производительность проведения массовой иммунизации против патогенных для человека ортопоксвирусов.

Целью исследования явилось создание и освоение производственных мощностей для выпуска оральной оспенной вакцины «ТЭОВак», предназначенной для обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов. Для реализации поставленной цели на базе Филиала

Результаты контроля качества производственных серий вакцины ТЭОВак

Наименование показателя качества, ед. измерения	Требования ФСП	Значение показателя ($\bar{x} \pm I_{95}$)		
		на момент получения (паспортные данные)	в процессе хранения	
			1 год	2 года
Физические показатели				
Средняя масса, г	От 1,0 до 1,0	0,5019±0,0063	0,5021±0,0054	0,5018±0,0073
Прочность на истирание, %	97, не менее	99,6±0,1	99,5±0,2	98,7±0,6
Потеря в массе при высушивании, %	3, не более	1,67±0,80	1,73±0,85	2,0±0,91
Биологические показатели				
Микробиологическая чистота:				
содержание бактерий, КОЕ·табл. ⁻¹	1000, не более	615±172	511±311	672±247
содержание плесневых и дрожжевых грибов (суммарно), КОЕ·табл. ⁻¹	100, не более	Менее 5	Менее 5	Менее 5
наличие бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Должны отсутствовать	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Токсичность для:				
морских свинок в дозе 1 таблетка	Должна быть нетоксичной	Не токсична	Не токсична	Не токсична
белых мышей в дозе 1/25 таблетки	Должна быть нетоксичной	Не токсична	Не токсична	Не токсична
Подлинность:				
содержание «белого» клона, %	80, не менее	86,3±2,8	87,5±2,7	89,5±2,3
содержание «серого» клона, %	20, не более	13,7±2,8	12,5±2,7	10,5±2,6
Специфическая активность, КОЕ·табл. ⁻¹	От 1,0·10 ⁶ до 3,0·10 ⁷	(5,2±2,3)·10 ⁶	(3,5±0,8)·10 ⁶	(2,3±1,2)·10 ⁶

ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» была создана производственная база в соответствии с основополагающими требованиями ОСТа 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP) [6] и в 2002 г. введена в эксплуатацию. На производственной базе размещена аппаратурно-технологическая линия блочно-модульного типа, оснащенная современным технологическим оборудованием, позволяющим производить в асептических условиях лекарственные средства. Основой производства стал выпуск таблетированной оспенной вакцины ТЭОВак. Производство вакцины является периодическим и организуется по мере необходимости. Производственная база и отдел биологического и технологического контроля были проинспектированы комиссией Главного центра Госсанэпиднадзора Минобороны РФ, комиссией по сертификации производства Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов (ГИСК им. Л.А.Тарасевича), комиссией по лицензированию Минпромнауки России. По результатам инспекций филиалом ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» получена лицензия на производство вакцины «ТЭОВак» и запатентован способ получения препарата (патент № 2290049) [8].

Материалы и методы

Серии вакцины «ТЭОВак» готовили в соответствии с требованиями ФСП 42-0906-07 на лицензированной базе филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России-ВЦ» (лицензия № 64/0319-Л/04 от 05 марта 2004 г.).

Оценку качества полуфабрикатов и серий готовых препаратов проводили по методикам, изложенным в ФСП 42-0906-07 и ФС 42-3874-99.

Результаты и обсуждение

На лицензированной производственной базе филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» было произведено нескольких серий вакцины.

Результаты паспортизации наработанных производственных серий ТЭОВак и контроля качества вакцины по отдельным показателям в процессе хранения представлены в таблице.

Как следует из результатов анализа данных таблицы, разработанная и внедренная промышленная технология получения препарата «ТЭОВак» обеспечивает выпуск кондиционного продукта. За период гарантийного срока хранения не обнаружено достоверных отличий значений анализируемых показателей от паспортных.

Технология производства ТЭОВак обеспечивает в течение короткого времени максимальный выход кондиционного препарата с минимальными затратами.

Таким образом, на базе филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ» созданы лицензированные производственные мощности по выпуску живой таблетированной оспенной вакцины «ТЭОВак», предназначенной для проведения иммунизации населения Российской Федерации в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов.

Освоенная технология производства вакцины на созданной производственной базе обеспечивает получение качественной продукции в соответствии с нормативно-технологической документацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев А.А., Подкуйко В.Н., Максимов В.А. Стратегия и тактика оспопрививания на рубеже тысячелетий. В кн.: Актуальные проблемы защиты от возбудителей опасных и особо опасных инфекционных заболеваний: Матер. науч. конф. Сергиев Посад, 2004. С. 66–8.

2. Государственный реестр лекарственных средств. Раздел 4. Медицинские иммунологические препараты. М.; 2001.

3. Максимов В.А., Мельников С.А., Бектемиров Т.А. и др. Выбор и оценка иммуногенности и реактогенности оптимальной иммунизирующей дозы ТЭОВак для первичной иммунизации при испытании вакцины на ограниченной группе взрослых людей. В кн.: Санитарная охрана территорий государств-участников Содружества Независимых Государств: проблемы биологической безопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: Матер. VI Межгос. науч. практ. конф. государств-участников СНГ. Волгоград: Панорама; 2005. С. 257–8.

4. Мельников С.А., Подкуйко В.Н., Хамитов Р.А. и др. Клинические исследования вакцины «ТЭОВак» в условиях отдаленной ревакцинации. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005; 6:29–33.

5. МУ 3.3.1.2044-06. Методические указания. Проведение вакцинопрофилактики натуральной оспы. М.; 2006.

6. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). Введ. 01.07.2000.

7. Онищенко Г.Г., редактор. Противодействие биологическому терроризму. Практическое руководство по противоэпидемиологическому обеспечению. М.: «Петит-А»; 2003.

8. Патент на изобретение № 2290049. Способ получения вакцины оспенной эмбриональной живой таблетированной.

9. Подкуйко В.Н., Краснянский В.П., Воробьев А.А. и др. Пероральная иммунизация – способ повышения безопасности рекомбинантного вектора (вируса вакцины). Вестник РАМН. 1993; 2:39–45.

10. Раевский К.К. Натуральная оспа: взгляд через призму биотеррористической угрозы. В кн.: Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: Матер. Рос. науч. практ. конф. СПб; 2008. С. 195.

11. РП 1118-01. Регламент производства вакцины оспенной эмбриональной живой, таблетки. Взамен РП 482-94. Введ. 03.07.2001.

12. Терентьев А.И., Мельников С.А., Подкуйко В.Н. и др. Клинико-эпидемиологическое обоснование необходимости развертывания промышленного производства таблетированной оспенной вакцины «ТЭОВак» в современных условиях. В кн.: Санитарная охрана территорий государств-участников

Содружества Независимых Государств: проблемы биологической безопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: Матер. VI Межгос. науч. практ. конф. государств-участников СНГ. Волгоград: Панорама; 2005. С. 93–4.

13. Frey S., Belshe R. Poxvirus dilemmas – putting pocks info context. New. Engl. J. Med. 2004; 350(4):324–7.

14. Guarner J., Johnson B. J., Paddock C.D. et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10(3):426–31.

15. Human monkeypox in Kasai Oriental Zaire (1996–1997). WHO, Geneva. Weekly Epidemiol. Record. 1997; 72(15):101–8.

V.P.Bondarev, A.I.Terent'ev, S.A.Melnicov, T.A.Bondareva

Introduction of the Pelleted Smallpox Vaccine “TEOVak” into Serial Production to Provide Biosafety of the Population of the Russian Federation

“Virologic Centre”, Branch of FSO “48 Research Institute of the Russian Ministry of Defense”, Sergiev Posad

The industrial basis was developed and licensed to produce effective pelleted oral smallpox vaccine “TEOVak” in the Virologic Centre. Several series of “TEOVak” preparation were produced in accordance with the industrial technology on a built-in processing line consisting of blocks and modules. Certification and evaluation of preparation’s quality indices in the process of storage were carried out. Results of the evaluation proved the conformity of vaccine’s characteristics with the requirements of the normative technologic documentation.

Key words: vaccine “TEOVak”, vaccine prophylaxis, industrial basis, biosafety, Orthopoxviruses.

Об авторах:

Бондарев В.П., Терентьев А.И., Мельников С.А., Бондарева Т.А. Филиал ФГУ «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации» – «Вирусологический Центр». Сергиев Посад.

Authors:

Bondarev V.P., Terent'ev A.I., Melnicov S.A., Bondareva T.A. “Virologic Centre”, Branch of FSO “48 Research Institute of the Russian Ministry of Defense”. Sergiev Posad.

Поступила 22.12.09.