

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291127** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.09.05

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
C03C 3/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(54) **ВАКЦИННЫЙ ПРОДУКТ**

(31) **19386042.6**

(32) **2019.10.16**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/079274**

(87) **WO 2021/074423 2021.04.22**

(88) **2021.05.27**

(71) Заявитель:
**ЯНССЕН ВЭКСИНС ЭНД
ПРЕВЕНШН Б.В. (NL)**

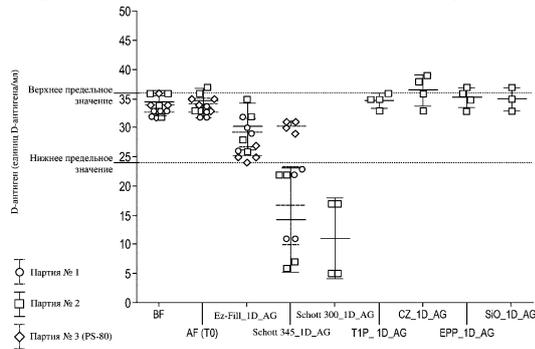
(72) Изобретатель:

**Лабовитиади Ольга, Капелле
Мартинус, Каладу Да Силва Фрейре
Жуан Мигел, Тиммер Виллем Ян (NL)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение предусматривает вакцинный продукт, содержащий контейнер, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит либо (i) диоксид кремния, (ii) полимерный материал, либо представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и вакцинную композицию внутри контейнера, пребывающую в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.



A1

202291127

202291127

A1

ВАКЦИННЫЙ ПРОДУКТ

5 Настоящее изобретение относится к вакцинному продукту. Также оно относится к применению контейнера для поддержания активности композиции вакцины.

10 Стабильность биологических препаратов, таких как вакцины, является важным аспектом при их составлении. Стабильность необходима для поддержания эффективности и безопасности композиции вакцины вплоть до введения пациенту. Любая форма нестабильности может проявляться в виде потери активности вакцины, что, в свою очередь, может привести к введению пациенту неэффективной дозы, а значит и к неэффективной процедуре вакцинации. Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение вакцинного продукта, обладающего улучшенной стабильностью.

15

Для улучшения стабильности можно оптимизировать состав вакцинной композиции. Однако было бы целесообразно обеспечить повышенную гибкость при разработке состава путем обеспечения других средств для улучшения стабильности вакцинных композиций.

20

Настоящее изобретение предусматривает вакцинный продукт, содержащий контейнер, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность либо содержит (i) диоксид кремния, (ii) полимерный материал, либо представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и вакцинную композицию внутри контейнера, пребывающую в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

25

Вакцинный продукт может содержать вакцинную композицию в конечной форме, подходящей для введения пациенту. В качестве альтернативы в отношении вакцинной композиции могут потребоваться дополнительные стадии обработки для получения вакцинной композиции в конечной форме, подходящей для введения пациенту.

30

Было обнаружено, что в случае пребывания вакцинной композиции в контакте с диоксидом кремния, полимерным материалом или поверхностью, обработанной этиленоксидом, это приводит к получению особенно стабильной вакцинной композиции. В частности, было обнаружено, что такие поверхности позволяют лучше
5 извлекать вирусные частицы вакцинной композиции из контейнера. В этом отношении ранее не учитывалось то, что в случае вакцинных композиций, содержащих вирусные частицы, происходит значительная потеря вирусных частиц при хранении вакцинной композиции в таком контейнере, как стеклянный контейнер типа 1. Кроме того, было обнаружено, что в случае пребывания вакцинной композиции в контакте с диоксидом
10 кремния, полимерным материалом или поверхностью, обработанной этиленоксидом, это приводит к повышенной стабильности вакцинной композиции за счет уменьшения степени разложения вакцинной композиции с течением времени. Опять-таки, ранее это не учитывалось. Соответственно, аспектами настоящего изобретения являются применение диоксида кремния, полимерного материала или поверхности,
15 обработанной этиленоксидом, для повышения стабильности вакцинной композиции, а также применение диоксида кремния, полимерного материала или поверхности, обработанной этиленоксидом, для уменьшения степени разложения вакцинной композиции. Такое повышение стабильности и уменьшение степени разложения можно оценить относительно вакцинной композиции, хранящейся в другом контейнере, таком
20 как стеклянный контейнер типа 1.

Контейнер может представлять собой контейнер любого вида, подходящий для содержания вакцинной композиции. Контейнер может быть представлен в виде флакона. Флакон является особенно полезным, если вакцинная композиция
25 представлена в виде жидкой композиции.

Контейнер может иметь вид контейнера, изготовленного по технологии "выдувание-наполнение-запаивание" (Blow-Fill-Seal, BFS). Такие контейнеры изготавливают из полимерного материала, такого как полиэтилен, который подвергают формованию
30 выдуванием перед наполнением вакцинной композицией, а затем запаивают. Эти контейнеры могут деформироваться за счет сдавливания для облегчения извлечения вакцинной композиции из контейнера.

Контейнер может быть выполнен с возможностью функционирования в качестве части устройства доставки лекарственного средства, где устройство доставки лекарственного средства выполнено с возможностью доставки вакцинной композиции пациенту. В частности, контейнер может функционировать в качестве части шприца, например, контейнер может иметь форму цилиндра шприца. Контейнер может быть присоединен к механизму доставки, такому как игла, для доставки вакцинной композиции пациенту. Таким образом, нет необходимости переносить вакцинную композицию в дополнительный контейнер перед доставкой, избегая воздействия любых дополнительных поверхностей и связанных с этим неблагоприятных эффектов перед доставкой пациенту.

Аналогичным образом контейнер может быть представлен в виде шприца, оснащенного иглой. Вакцинную композицию можно доставлять посредством иглы путем сдавливания контейнера, такого как устройство Uniject и устройство Ariject.

Контейнер может иметь любой подходящий размер. Например, если контейнеры представляют собой флаконы, они могут представлять собой флаконы 2R, флаконы 4R, флаконы 6R, флаконы 8R, флаконы 10R или флаконы 15R, где размеры флаконов, обозначенные R, являются стандартными размерами флаконов, соответствующими ISO 8362.

Контейнеры можно заполнять до любой подходящей степени. Например, емкость контейнеров может быть заполнена почти полностью, например, вакцинной композицией может быть занято более 95% емкости контейнера. Было обнаружено, что настоящее изобретение является особенно эффективным, если вакцинная композиция заполняет менее 80% емкости флакона, предпочтительно менее 70%, еще более предпочтительно менее 60% емкости флакона, наиболее предпочтительно 50% емкости флакона или меньше. Без ограничения конкретной теорией считается, что заполнение емкости в меньшей степени приводит к более высокому соотношению взаимодействий с поверхностью контейнера относительно объема вакцинной композиции, а это означает, что настоящее изобретение может иметь больший положительный эффект в подобных ситуациях.

Контейнер может дополнительно содержать крышку или пробку для герметизации контейнера. Это помогает удерживать вакцинную композицию внутри флакона и препятствует попаданию нежелательного материала до того момента, когда потребуется доступ.

5

Пробка может представлять собой резиновую пробку. Это особенно предпочтительно, если для извлечения вакцинной композиции из контейнера необходимо использовать иглу. На поверхность пробки может быть нанесено покрытие, которое пребывает в контакте с вакцинной композицией внутри контейнера. Покрытие может представлять собой полимерное покрытие. В частности, покрытие может представлять собой покрытие на основе политетрафторэтилена (PTFE) или покрытие на основе этилентетрафторэтилена (ETFE). Наличие полимерного покрытия на резиновой пробке может способствовать поддержанию стабильности вакцинной композиции.

10

15

Контейнер имеет внутренний объем, в котором содержится вакцинная композиция. Внутренний объем контейнера имеет внутреннюю поверхность, которая может пребывать в контакте с вакцинной композицией, если вакцинная композиция присутствует в контейнере. Как было отмечено выше, внутренняя поверхность содержит диоксид кремния, полимерный материал или была обработана этиленоксидом. Приведение вакцинной композиции в контакт с этими видами внутренней поверхности может способствовать обеспечению более стабильной вакцинной композиции.

20

25

Контейнер может содержать стекло. В частности, контейнер может содержать боросиликатное стекло. Контейнер может преимущественно содержать стекло или боросиликатное стекло. В качестве материала контейнера для вакцинных композиций традиционно применяют боросиликатное стекло благодаря его химической устойчивости и низкой газопроницаемости. Особенно предпочтительным видом боросиликатного стекла является боросиликатное стекло типа 1 согласно USP/EP JP.

30

Несмотря на то, что в настоящем изобретении можно применять боросиликатное стекло, было обнаружено, что внутреннюю поверхность из боросиликатного стекла следует корректировать для улучшения стабильности вакцинной композиции. В частности, было обнаружено, что вакцинные композиции, содержащие вирусные

частицы, которые хранятся в контейнерах из боросиликатного стекла, так что вакцинная композиция пребывает в непосредственном контакте с необработанным боросиликатным стеклом, демонстрируют более низкую степень извлечения вирусных частиц вакцинной композиции при извлечении вакцинной композиции из контейнера.

5 Соответственно, согласно настоящему изобретению требуется, чтобы внутренняя поверхность либо содержала диоксид кремния, полимерный материал, либо представляла собой поверхность, обработанную этиленоксидом.

10 Если внутренняя поверхность содержит диоксид кремния, диоксид кремния может присутствовать в виде нанесенного покрытия, которое составляет по меньшей мере часть внутренней поверхности контейнера. В частности, покрытие на основе диоксида кремния может присутствовать на боросиликатном стекле, а именно на боросиликатном стекле типа 1. Покрытие на основе диоксида кремния может содержать диоксид кремния, по сути состоять из диоксида кремния или состоять из
15 диоксида кремния.

Диоксид кремния может присутствовать практически на всей внутренней поверхности контейнера. В частности, диоксид кремния может присутствовать на всей внутренней поверхности контейнера, за исключением любой крышки или пробки, которые могут
20 применяться для герметизации контейнера. Это гарантирует, что большинство поверхностей, с которыми вакцинная композиция может пребывать в контакте внутри контейнера, представляют собой поверхности на основе диоксида кремния. Это может улучшить стабильность вакцинной композиции, которая присутствует в контейнере.

25 Фраза "практически на всей" относится к по меньшей мере 80% площади внутренней поверхности контейнера, предпочтительно по меньшей мере 90% площади внутренней поверхности контейнера, в частности, по меньшей мере 95% площади внутренней поверхности контейнера или ко всей площади внутренней поверхности контейнера (за исключением площади любой пробки или крышки, если они присутствуют). Как
30 правило, фраза "практически на всей" относится к по меньшей мере 95% площади внутренней поверхности контейнера.

Если диоксид кремния присутствует в виде покрытия, он может характеризоваться толщиной слоя в диапазоне от 10 до 500 нанометров, предпочтительно от 50 до

300 нанометров, более предпочтительно от 100 до 200 нанометров. Таким образом, было обнаружено, что такая толщина слоя является эффективной для улучшения стабильности вакцинной композиции.

5 Покрытие на основе диоксида кремния представляет собой непористое покрытие, обеспечивающие отсутствие контакта вакцинной композиции с лежащим в основе материалом.

10 Как отмечалось выше, внутренняя поверхность может содержать полимерный материал. Этот полимерный материал может присутствовать в виде покрытия.

Полимерный материал может присутствовать практически на всей внутренней поверхности контейнера. Например, полимерный материал может присутствовать на всей внутренней поверхности контейнера, за исключением любой пробки или крышки, которая может применяться для герметизации контейнера. В качестве альтернативы полимерный материал также может присутствовать на пробке или уплотнителе, которые применяются для герметизации контейнера. Кроме того, полимерный материал может отсутствовать в той области контейнера, которая находится в непосредственном контакте с пробкой или крышкой, чтобы улучшить таким образом герметизацию контейнера.

20 Полимерный материал может представлять собой непористое покрытие, обеспечивающие отсутствие контакта вакцинной композиции с лежащим в основе материалом.

25 Полимерный материал может представлять собой полисилоксан. Применение полисилоксана в качестве покрытия поверхности иногда называют силиконизацией контейнера. Наличие полисилоксана на внутренней поверхности контейнера улучшает стабильность вакцинной композиции.

30 Силиконизация может быть достигнута посредством распыления силиконовой эмульсии типа "масло в воде" на внутреннюю поверхность контейнера, а затем нагревания контейнера для запекания силиконового масла на поверхности контейнера. Это является особенно эффективным в случае стеклянных контейнеров, таких как

контейнеры из боросиликатного стекла типа 1. Примером такого контейнера является силиконизированный флакон EZ-fill от Nuova Omri S.r.l., хотя доступны и другие контейнеры. Силиконизация может привести к получению слоя химически сшитого силикона.

5

Если внутренняя поверхность контейнера содержит полимерный материал, то полимерный материал может представлять собой полипропилен. Было обнаружено, что полипропилен является особенно эффективным в поддержании стабильности вакцинной композиции. В качестве альтернативы полимерный материал может представлять собой полиэтилен, который, как было установлено, является эффективным в поддержании стабильности вакцинной композиции.

10

Контейнер, используемый в настоящем изобретении, может состоять по сути из полимерного материала, такого как полипропилен или полиэтилен. Другими словами, контейнер может быть изготовлен исключительно из полимерного материала, такого как гомополимер или сополимер полипропилена, за исключением, возможно, любой крышки или пробки для герметизации контейнера.

15

Если полимерный материал присутствует на внутренней поверхности контейнера, полимерный материал может представлять собой смолу на основе циклического олефина. В частности, смола на основе циклического олефина может представлять собой гомополимер циклического олефина или сополимер циклического олефина. Было обнаружено, что применение таких смол на основе циклических олефинов является особенно предпочтительным для поддержания стабильности вакцинной композиции.

20

25

Контейнер может состоять по сути из смолы на основе циклического олефина. Таким образом, контейнер полностью изготовлен из совместимого для внутренней поверхности материала. Контейнер может быть полностью изготовлен из смолы на основе циклического олефина, за исключением, возможно, любой пробки или крышки, применяемой для герметизации контейнера. Примером такого контейнера из смолы на основе циклического олефина являются флаконы Daikyo Crystal Zenith®, доступные от West Pharmaceutical Services, Inc., хотя доступны и другие контейнеры.

30

Как отмечалось выше, внутренняя поверхность контейнера может представлять собой поверхность, обработанную этиленоксидом. Было обнаружено, что поверхность, обработанная этиленоксидом, приводит к получению более стабильной вакцинной композиции. Этиленоксидом может быть обработана по меньшей мере часть внутренней поверхности контейнера. В частности, обработанной этиленоксидом может быть вся внутренняя поверхность, предпочтительно все поверхности контейнера обработаны этиленоксидом.

Обработку этиленоксидом можно проводить в стандартных условиях стерилизации на основе этиленоксида. Обработку можно осуществлять при температуре от 30°C до 60°C и относительной влажности выше 30% с применением концентрации этиленоксида от 200 до 1000 мг/л и времени воздействия от 2 до 10 часов. Специалист в данной области сможет определить другие подходящие условия обработки.

Обработка поверхности этиленоксидом проводится перед введением вакцинной композиции в контейнер. Между обработкой этиленоксидом и введением вакцинной композиции в контейнер предпочтительно отсутствуют промежуточные стадии обработки в отношении внутренней поверхности. Таким образом, поверхность обрабатывают этиленоксидом в качестве последней стадии обработки перед помещением вакцинной композиции в контейнер. Без ограничения конкретной теорией считается, что обработка поверхности этиленоксидом может привести к получению полимеризованного покрытия, присутствующего на поверхности контейнера. Это особенно применимо, если лежащим в основе материалом является боросиликатное стекло. В данном случае считается, что обработка этиленоксидом обеспечивает защитный слой, который препятствует контакту между вакцинной композицией и лежащим в основе боросиликатным стеклом.

Когда в данном документе идет речь о поверхности, обработанной этиленоксидом, поверхность считается обработанной этиленоксидом, если она сохраняет характеристики, соответствующие поверхности, обработанной этиленоксидом. Такая характеристика предусматривает обеспечение контейнера, который приводит к повышенной стабильности вакцинной композиции, которую вводят в контейнер. В частности, приводит к повышенной стабильности вакцинной композиции, содержащей

инактивированный полиовирус серотипа 2 на штаммах Сэбина, используемый в примерах настоящего изобретения и проиллюстрированный на фиг. 1.

5 Контейнер может содержать внутреннюю поверхность, содержащую два или более из (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала, и (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом. В частности, внутренняя поверхность может содержать либо (i) диоксид кремния, либо (ii) полимерный материал, а также может быть обработана этиленоксидом.

10 Как отмечалось выше, вакцинная композиция содержит вирусные частицы. Вакцинная композиция может содержать один тип вирусных частиц или несколько типов вирусных частиц. Вирусные частицы могут включать вирусные частицы, которые используют в качестве вирусных векторов для вакцинации. В частности вирусные частицы могут включать аденовирусные частицы, используемые в качестве вирусных векторов. Аденовирус может представлять собой аденовирус человека или аденовирус примата, отличного от человека.

20 Концентрация вирусных частиц в вакцинной композиции может составлять менее 1×10^{12} вирусных частиц на мл. Настоящее изобретение является особенно эффективным при относительно низких концентрациях вирусных частиц, поскольку предупреждение потери вирусных частиц и их разрушения имеет более значительное действие.

25 Вакцинная композиция может содержать вирусные частицы, характеризующиеся изоэлектрической точкой от 6 до 8. В частности, было обнаружено, что такие вирусные частицы приносят пользу при использовании в настоящем изобретении. Предпочтительно вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся изоэлектрической точкой от 6 до 7.

30 Изоэлектрическую точку вирусных частиц измеряют с использованием метода капиллярного изоэлектрического фокусирования с визуальным детектированием по всей длине капилляра. Данный метод описан в публикации Thomassen *et al* Anal. Chem. 2013, 85, 6089-6094: "*Isoelectric point determination of live polioviruses by capillary isoelectric focussing with whole column imaging detection*", которая включена в данный документ посредством ссылки.

Без ограничения конкретной теорией считается, что вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки, близким к рН вакцинной композиции, особенно подвержены нестабильности и, таким образом, снижению активности во время хранения. Следовательно, в таких ситуациях настоящее изобретение является особенно предпочтительным. Например, настоящее изобретение является особенно предпочтительным, если вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки в пределах одной единицы рН от рН вакцинной композиции, предпочтительно в пределах 0,5 единицы рН от рН вакцинной композиции, более предпочтительно в пределах 0,3 единицы рН от рН вакцинной композиции или 0,2 единицы рН от рН вакцинной композиции.

Было обнаружено, что настоящее изобретение является особенно эффективным, если вакцинная композиция характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 7. Значение рН вакцинной композиции может составлять 7.

В частности, было обнаружено, что настоящее изобретение является эффективным в отношении вирусных частиц, которые представляют собой частицы РНК-содержащего вируса. В частности, было обнаружено, что вакцинный продукт является эффективным, если вирусные частицы представляют собой инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус. Инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус могут предусматривать серотипы 1, 2 или 3. Было обнаружено, что настоящее изобретение является особенно полезным в отношении серотипов 1 и 2 и, главным образом, в отношении серотипа 2.

Полиовирус предпочтительно представлен штаммом Сэбина. В частности, было обнаружено, что настоящее изобретение является эффективным в отношении этого штамма полиовируса.

Также было обнаружено, что настоящее изобретение является особенно эффективным в отношении вирусных частиц, которые представляют собой частицы ДНК-содержащего вируса. В частности, было обнаружено, что вакцинный продукт является особенно эффективным, если вирусные частицы представляют собой аденовирусные частицы.

Аденовирус можно использовать в качестве вирусного вектора для вакцины, такой как вакцина против респираторно-синцитиального вируса на основе Ad26.preF.

5 Вакцинная композиция может быть нацелена на полиовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы иммунодефицита человека или коронавирусы (такие как COVID-19).

10 Вакцинная композиция предпочтительно представлена в виде жидкости. Вакцинная композиция может быть представлена в виде порошка, такого как лиофилизированный или высушенный распылением порошок. В любом случае наличие диоксида кремния, полимерного материала или поверхности, обработанной этиленоксидом, может быть полезным для вакцинной композиции.

15 Настоящее изобретение также относится к способу получения вакцинного продукта, при этом способ включает стадии обеспечения контейнера, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и введения вакцинной композиции в контейнер с получением вакцинного продукта, так что вакцинная композиция 20 пребывает в контакте с внутренней поверхностью, и где вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

25 Способ может дополнительно включать стадию обработки внутренней поверхности этиленоксидом. Преимущество этой стадии заключается в обеспечении контейнера, который способен поддерживать активность вакцинной композиции.

30 Настоящее изобретение также относится к применению контейнера для поддержания активности вакцинной композиции, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность либо содержит (i) диоксид кремния, (ii) полимерный материал, либо представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и где вакцинная композиция находится внутри контейнера и пребывает в контакте с внутренней поверхностью, причем вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или (iii) обработку этиленоксидом для поддержания активности вакцинной композиции, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют на внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера. Затем вакцинная композиция может присутствовать внутри контейнера и пребывать в контакте с внутренней поверхностью. Как отмечалось в данном документе, вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или (iii) обработку этиленоксидом для уменьшения потери вирусных частиц из вакцинной композиции, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют как часть внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера, в частности для уменьшения потери вирусных частиц из вакцинной композиции за счет адсорбции к внутренней поверхности контейнера. Другими словами, такое применение представляет собой применение для увеличения количества вирусных частиц вакцинной композиции, которое может быть извлечено из контейнера, например, извлечено из контейнера в течение 44 часов после первого помещения в контейнер, предпочтительно в течение 22 часов после первого помещения в контейнер или наиболее предпочтительно в течение 1 часа после первого помещения в контейнер, по сравнению с потерей вирусных частиц в эквивалентном по размеру стандартном флаконе типа 1 для нерасфасованного продукта, в частности флаконе из боросиликатного стекла типа 1 для нерасфасованного продукта от Schott, стерилизованном посредством депирогенизации при 300°C. Такую степень извлечения можно измерить с помощью методики $\nu\text{p-qPCR}$, описанной в данном документе.

В связи с этим, настоящее изобретение можно применять для уменьшения значительной потери вирусных частиц. Значительной потерей вирусных частиц может быть потеря, которую специалист в данной области оценивает как нежелательную и убыточную для вакцинной композиции. Значительной потерей может быть извлечение вирусных частиц из контейнера в количестве менее 95% от вирусных частиц, которые были изначально введены в контейнер, предпочтительно менее 90%, более предпочтительно менее 88%, еще более предпочтительно менее 85% или наиболее

предпочтительно менее 82%. Такую потерю измеряют с помощью методики *vr-qPCR*, описанной в данном документе, после того как вакцинная композиция находилась в контейнере в течение 48 часов при 5°C.

5 Кроме того, уменьшение величины значительной потери вирусных частиц можно определить по потере вирусных частиц, ассоциированной с использованием конкретного контейнера, по сравнению с потерей вирусных частиц в эквивалентном по
10 размеру стандартном флаконе типа 1 для нерасфасованного продукта, в частности флаконе из боросиликатного стекла типа 1 для нерасфасованного продукта от Schott, стерилизованном посредством депирогенизации при 300°C. В этом смысле, уменьшение величины значительной потери вирусных частиц может представлять собой относительное уменьшение потери вирусных частиц на 10% или более, 20% или более, 30% или более, 40% или более, предпочтительно 50% или более, более предпочтительно 70% или более, еще более предпочтительно 80% или более, наиболее
15 предпочтительно 90% или более. Такую потерю измеряют с помощью методики *vr-qPCR*, описанной в данном документе, после того как вакцинная композиция находилась в контейнере в течение 48 часов при 5°C.

Как отмечалось выше, было обнаружено, что наличие конкретных внутренних
20 поверхностей внутри контейнера позволяет поддерживать активность вакцинной композиции и, таким образом, улучшает стабильность вакцинной композиции. Приведенные в данном документе конкретные подробности, касающиеся контейнера и вакцинной композиции, могут использоваться касаясь любого аспекта настоящего изобретения. Активность вакцинной композиции может относиться к извлечению
25 вирусных частиц из контейнера, при этом улучшенное поддержание активности демонстрируется более высокой степенью извлечения вирусных частиц из контейнера. Степень извлечения вирусных частиц из контейнера является мерой общего количества вирусных частиц, присутствующих в вакцинной композиции, после удаления вакцинной композиции из контейнера относительно общего количества вирусных
30 частиц, изначально введенных в контейнер.

Настоящее изобретение далее будет описано применительно к следующим фигурам.

На фиг. 1a показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 1.

5 На фиг. 1b показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 2.

На фиг. 1c показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 3.

10 На фиг. 1d показана концентрация полиовируса, полученная с помощью HP-SEC для лекарственного препарата, содержащего все три серотипа.

На фиг. 2a показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 1.

15 На фиг. 2b показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 2.

20 На фиг. 2c показаны данные об активности *in vitro*, полученные с помощью ELISA для выявления D-антигена, в отношении полиовируса типа 3.

На фиг. 2d показана концентрация полиовируса, полученная с помощью HP-SEC, для лекарственного препарата, содержащего все три серотипа.

25 На фиг. 3 показана степень извлечения аденовирусных частиц для различных контейнеров.

30 На фиг. 4a показано сравнение степени адсорбции аденовируса для несиликонизированных флаконов типа 1 в разные моменты времени и для разных положений.

На фиг. 4b показано сравнение степени адсорбции аденовируса для силиконизированных флаконов типа 1 в разные моменты времени и для разных положений.

На фиг. 4с показано сравнение степени адсорбции аденовируса для силиконизированных флаконов, обработанных этиленоксидом, в разные моменты времени и для разных положений.

5

На фиг. 4d показано сравнение степени адсорбции аденовируса для флаконов типа 1 plus (покрытых диоксидом кремния) в разные моменты времени и для разных положений.

10 На фиг. 5a показаны данные об активности полиовируса типа 1 для флаконов, обработанных этиленоксидом, флаконов с силиконизированным покрытием и флаконов на основе циклических олефинов.

15 На фиг. 5b показаны данные об активности полиовируса типа 2 для флаконов, обработанных этиленоксидом, флаконов с силиконизированным покрытием и флаконов на основе циклических олефинов.

20 На фиг. 5c показаны данные об активности полиовируса типа 3 для флаконов, обработанных этиленоксидом, флаконов с силиконизированным покрытием и флаконов на основе циклических олефинов.

25 На фиг. 6 показаны данные об относительном титре вирусных частиц (Vp-титр) для силиконизированных флаконов и традиционных стеклянных флаконов типа 1 на примере Ad26, удерживаемых в вертикальном положении.

На фиг. 7 показаны данные об относительном Vp-титре для силиконизированных флаконов и традиционных стеклянных флаконов типа 1 на примере Ad26, удерживаемых в перевернутом положении.

30 Получали три партии инактивированной вакцины против полиомиелита на штаммах Сэбина (sIPV). Заполняли ими шесть разных контейнеров. Подробная информация о контейнерах представлена ниже.

| Номер* | Первичная упаковка | Материал и производитель |
|--------|--------------------|---|
| 1 | EZ-fill | Боросиликат типа 1, готовый к использованию, предварительно стерилизованный флакон (Nuova Ompi) |
| 2 | Schott (345 и 300) | Боросиликат типа 1, для нерасфасованного продукта (Schott), стерилизованный посредством депирогенизации (стерилизация сухим жаром) в лабораторном масштабе при 345°C и 300°C соответственно |
| 3 | T1P | Боросиликат типа 1 Plus с кварцеподобным покрытием, для нерасфасованного продукта (Schott) |
| 4 | CZ | Пластиковый флакон, сополимер циклического олефина (COC) (Daikyo-West) |
| 5 | SiO | Стекланный флакон с силиконовым покрытием, готовый к использованию, предварительно стерилизованный флакон (Nuova Ompi) |
| 6 | EPP | Пробирка Эппендорфа, пластик полипропилен (Millipore) |

5 Все тестируемые контейнеры помещали в характерные стрессовые условия (например, перемешивание и температура 2–8°C) и анализировали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) для выявления D-антигена с целью проведения оценки активности in-vitro и эксклюзионной хроматографии высокого давления для определения концентрации полиовируса.

10 На фиг. 1a-d показаны данные после 24 часов перемешивания при 200 об./мин. и при температуре окружающей среды (15–25°C) для всех тестируемых контейнеров. В качестве иллюстративных контролей использовали образцы для внутрипроизводственного контроля, отобранные до фильтрации (BF) и после фильтрации (AF), хранившиеся при 2–8°C. Анализ в отношении D-антигена проводили в формате анализа 2 x 2.

15 Данные по D-антигену показали, что стеклянные флаконы (боросиликат типа 1), представленные флаконами Schott, стерилизованными при 300°C и 345°C (Schott 345 и Schott 300), обуславливали наибольшие значения падения активности. Было отмечено, что падение активности являлось штаммоспецифическим, при этом серотип 2
20 характеризовался наибольшим значением падения, а серотип 3 — наименьшим.

В случае флаконов EZ-Fill от Nuova Ompi (EZ-Fill) такого сильного падения не наблюдалось. Они имели внутреннюю поверхность, обработанную этиленоксидом. Также, флакон типа 1 Plus (T1P), который представляет собой флакон из

боросиликатного стекла с внутренней поверхностью, покрытой диоксидом кремния, продемонстрировал значение активности *in vitro*, соизмеримое с таковым для флакона EZ-fill. Однако флакон типа 1 Plus демонстрировал наивысшую склонность к агрегации после 24 часов перемешивания при анализе методом динамического рассеяния света по сравнению со всеми другими тестируемыми материалами.

Силиконизированные стеклянные флаконы EZ-Fill (SiO) и флаконы на основе циклического олефина (CZ) относились к числу контейнеров, в которых не наблюдалось немедленной адсорбции, как проанализировано с помощью ELISA для выявления D-антигена (активность) и эксклюзионной хроматографии высокого давления (HP-SEC) (общая концентрация белков полиовируса). Пробирки Эппендорфа, изготовленные из полипропиленового материала (EPP), демонстрировали результаты, соизмеримые с результатами, полученными для флаконов на основе циклических олефинов и флаконов с покрытием из диоксида кремния, после 24 часов перемешивания при температуре окружающей среды (15–25°C) и при 200 об./мин.

Образцы sIPV партии № 2 выдерживали при температуре хранения для инактивированной вакцины против полиомиелита (2–8°C) во всех тестируемых контейнерах и анализировали их примерно через 2 и 10 недель посредством анализов на активность (ELISA для выявления D-антигена) и HP-SEC. Данные, представленные на фиг. 2a-d, демонстрируют, что активность sIPV через 10 недель (10W) хранения при температуре 2–8°C в некоторых тестируемых контейнерах (T1P, CZ, EPP и SiO) остается на тех же уровнях по сравнению с исходными значениями (T0). В случае серотипа 1 наблюдается незначительное повышение активности *in vitro* через 10 недель хранения по сравнению с исходными значениями и значениями через две недели (2W). Это может быть связано с вариабельностью анализа или параметрами проведения анализа.

В заключение, приведенные выше данные указывают на то, что флакон на основе циклического олефина (CZ) и силиконизированный флакон из боросиликатного стекла (SiO) являются наиболее эффективными контейнерами для всех трех серотипов sIPV в течение вплоть до 10 недель тестирования при 2–8°C. Кроме того, флаконы, обработанные этиленоксидом (EZ-Fill), и флакон с покрытием из диоксида кремния (T1P) демонстрировали улучшенную стабильность вакцинных композиций по

сравнению с флаконом из боросиликатного стекла без такой обработки внутренней поверхности (Schott 345 и Schott 300).

5 Положительный эффект в отношении активности был наиболее выраженным в случае серотипа 2 и наименее выраженным в случае серотипа 3. Ниже приведены значения изоэлектрической точки разных серотипов полиовируса Сэбина.

| Серотип | Изоэлектрическая точка |
|---------|------------------------|
| 1 | $7,42 \pm 0,07$ |
| 2 | $7,18 \pm 0,08$ |
| 3 | $6,34 \pm 0,03$ |

10 Из результатов видно, что выбор контейнера был наиболее эффективным в отношении повышения стабильности для типа полиовируса с изоэлектрической точкой 7,18 и наименее полезным для типа полиовируса с изоэлектрической точкой 6,34. Это можно сравнить с рН вакцинной композиции $6,9 \pm 0,5$, демонстрирующим, что выбор контейнера был наиболее эффективным в отношении повышения стабильности того типа полиовируса, который наиболее близок к рН вакцинной композиции.

15 Долгосрочная стабильность для флаконов, обработанных этиленоксидом (EZ-fill), силиконизированных флаконов (стеклянных флаконов с SiO) и флаконов на основе циклических олефинов (CZ флаконов) в течение вплоть до 24 месяцев продемонстрирована на фиг. 5а-с, на которых приведены нормализованные данные по D-антигену. Для каждого из этих флаконов продемонстрировано эффективное
20 поддержание активности при хранении флаконов при температуре 2–8°C для каждого из серотипов полиовируса.

25 Влияние контейнеров на вакцинные композиции дополнительно анализировали с использованием вакцинной композиции, содержащей аденовирус, используемый в качестве вирусного вектора. Вакцинная композиция содержала Ad26.RSV.prfF.

30 Количество вирусных частиц, которые можно было легко извлечь из контейнеров, измеряли с использованием количественной полимеразной цепной реакции вирусных частиц (vp-qPCR) или обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC).

vr-qPCR была разработана для количественного определения аденовирусных частиц с использованием праймеров, направленных на участок из 100 п. о. промотора CMV кассеты трансгена, присутствующей в аденовирусном векторе. Вкратце, данный способ qPCR основан на экзонуклеазной активности Taq-полимеразы, обуславливающей разрушение специфичного флуоресцентного зонда, отжигаемого в середине ампликона из 100 п. о. Зонд ковалентно связан со светоизлучающей молекулой и гасителем флуоресценции, и при его разрушении излучающая молекула высвобождается от гасителя флуоресценции с последующим флуоресцентным излучением, пропорциональным количеству матрицы. Количественные значения получают в пороговом цикле (C_t), цикле, в котором усиление сигнала флуоресценции превышает пороговое значение. Пороговое значение для выявления флуоресценции с применением ДНК задают незначительно превышающим фоновый уровень. Число циклов, при котором флуоресценция превышает пороговое значение, называют пороговым числом циклов (C_t) или, в соответствии с руководствами MIQE, количеством циклов (C_q) (Bustin SA et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. Clin Chem. 2009 Apr; 55(4):611-22). В ходе фазы экспоненциальной амплификации количество копий целевой последовательности ДНК в каждом цикле удваивается. Например, образец ДНК, C_t которого превышает C_t другого образца за три цикла, содержит в $2^3 = 8$ раз больше матрицы. Соответственно, более высокое значение C_t означает более низкое количество целевой ДНК, а более низкое значение C_t означает высокую доступность целевой ДНК. Абсолютное количественное определение можно проводить путем сравнения с калибровочной кривой, построенной с помощью серийного разведения исходного раствора аденовируса, концентрация которого была определена по оптической плотности при 260 нм (OD_{260}). Значения C_t тестируемого материала откладывают на графике в зависимости от значений C_t калибровочной кривой, в результате чего получают достоверное и точное количество векторных частиц.

В RP-HPLC разделяют компоненты смеси с помощью ряда химических взаимодействий между образцом, подвижной фазой (буфером или растворителем) и неподвижной фазой (хроматографическим наполнителем в колонке). Насос высокого давления перемещает подвижную фазу по колонке, а датчик показывает значения времени удерживания (t_R ; время от введения образца до появления максимума пика) молекул путем выявления

поглощения УФ-излучения при 280 нм. Разделение в RP-HPLC основано на различиях в гидрофобности. Неполярная неподвижная фаза образована гидрофобными алкильными цепями (длины цепей: C4, C8 и C18). Полярная подвижная фаза представляет собой воду с 0,1% трифторуксусной кислотой (TFA). Соединения, связываемые на колонках, элюируют с использованием повышающейся концентрации ацетонитрила с 0,1% TFA. Как правило, аналит с большей площадью гидрофобной поверхности характеризуется большим временем удерживания, тогда как наличие полярных групп уменьшает время удерживания. Типичный профиль аденовируса по RP-HPLC состоит из 10 или 14 белков, включающих сердцевинный белок (VII), основание пептона (III) и гексон (II).

Результаты для ряда контейнеров приведены на фиг. 3. На этом графике количество аденовирусных частиц, которые были извлечены из каждого контейнера, отложено в зависимости от количества частиц, изначально присутствующих до введения в контейнер, обозначенного как "эталон (без контейнера)". Все данные, представленные на фиг. 3, получены с помощью *vr-qPCR*, за исключением определения содержания вируса в контейнере на основе сополимера циклического олефина от Daikyo-West (COC) и упаковке Uniject, изготовленной из полиэтилена (Uniject 05C и Uniject 25 C, которые поддерживали при температуре 2–8°C и 25°C соответственно). Данные на фиг. 3 показывают степень извлечения вируса через два дня пребывания в контакте с каждым контейнером, за исключением вируса в "силиконизированном (сшитом) Alba" контейнере, измерения которого проводили через 6 недель контакта с контейнером, но включили в фиг. 3 для сравнения.

Как видно на фиг. 3, "стандартные флаконы типа 1 Bulk" от Schott, которые не имеют покрытия на внутренней поверхности, характеризуются самой низкой степенью извлечения аденовирусных частиц из контейнера. Обработка этиленоксидом, как и в случае "стандартных флаконов типа 1 EZ-fill EtO", которые представляют собой флаконы из боросиликатного стекла типа 1, поставляемые Nuova Omri, по всей видимости, улучшает извлечение аденовирусных частиц, что соответствует представленным выше результатам для вакцинной композиции на основе полиовируса.

Контейнеры, изготовленные из полипропилена, полиэтилена (Uniject) и сополимера циклического олефина (COC) – все характеризуются улучшенным извлечением

аденовирусных частиц. Кроме того, наличие силиконизации для обеспечения слоя полисилоксана также улучшает извлечение аденовируса. Такой слой полисилоксана присутствует в случае "силиконизированных (посредством запекания) контейнеров для нерасфасованного продукта" от Nuova Omri, "силиконизированных (посредством запекания) контейнеров EZ-fill EtO" от Nuova Omri и "силиконизированных (сшитых) контейнеров Alba" от Nuova Omri. Наличие слоя диоксида кремния в контейнерах "типа 1 Plus (SiO₂)", которые представляют собой флаконы из боросиликатного стекла типа 1 с кварцеподобным покрытием от Schott, также улучшает извлечение аденовирусных частиц.

10

Чтобы определить, адсорбируются ли белковые компоненты Ad26 на поверхности стеклянных флаконов, в качестве раствора для окрашивания применяли раствор для окрашивания белков, содержащий наночастицы золота. Способ заключался в следующем.

15

1. Извлекают раствор лекарственного препарата на основе Ad26 из флаконов (хранят для последующего анализа, если он запланирован).
2. Флакон заполняют с помощью 0,75 мл буфера для составления и промывают путем его переворачивания 10 раз.
3. Удаляют из флакона промывочный раствор и снова заполняют его с помощью 0,75 мл AP1.
4. Повторяют этапы 2) и 3) три раза и опорожняют флакон.
5. Заполняют флакон с помощью 3,845 мл раствора для окрашивания белков, содержащего наночастицы коллоидного золота от Bio-Rad (№ 1706527).
6. Закрывают флакон пробкой и укупоривают колпачком.
7. Помещают флакон в шейкер (внутри поля с сеткой 7x7).

20

25

- a. **ПРИМЕЧАНИЕ:** в ходе этой стадии флакон должен находиться в горизонтальном положении, чтобы избежать осаждения окрашивающих наночастиц золота и обеспечить однородное покрытие поверхности стекла.

30

8. Инкубируют флаконы в течение 24 часов при комнатной температуре и с осторожным встряхиванием (35–45 об./мин.).
9. После завершения стадии 8) из флакона извлекают весь раствор для окрашивания.

10. Промывают флакон водой Milli Q, полностью заполнив флакон и перевернув его три раза.

11. Повторяют стадию 10) три раза.

5 12. Полностью извлекают воду Milli Q, при необходимости с помощью пипетки, но осторожно, чтобы не задеть и не повредить полосу окрашивания на поверхности стеклянного флакона.

Этот способ осуществляли на примере стандартных флаконов типа 1 Bulk, у которых не было покрытия на внутренней поверхности, а также силиконизированных (посредством запекания) контейнеров для нерасфасованного продукта и силиконизированных (посредством запекания) контейнеров EZ-fill EtO от Nuova Ompi. Кроме того, способ осуществляли с использованием контейнеров типа 1 Plus (SiO₂), которые представляют собой флаконы из боросиликатного стекла типа 1 с кварцеподобным покрытием от Schott. На фиг. 4a-d продемонстрировано выраженное окрашивание стеклянного флакона без покрытия через 1 час и 44 часа при комнатной температуре. Еще один образец выдерживали в течение 44 часов при комнатной температуре, а затем переворачивали и хранили в течение одной недели при 2–8°C до тестирования. Этот перевернутый образец четко показывает дополнительное окрашивание, вызванное пребыванием вакцинной композиции в течение длительных периодов времени в двух разных областях флакона. Это свидетельствует о том, что адсорбция Ad26 происходила там, где вакцинная композиция вступала в контакт с внутренней поверхностью стеклянного флакона. Эти результаты, полученные для флаконов без покрытия (фиг. 4a), могут отличаться от результатов, полученных для силиконизированных флаконов (фиг. 4b и 4c) и флаконов, покрытых SiO₂ (фиг. 4d), в которых не наблюдалось окрашивания, что свидетельствует о значительном уменьшении адсорбции Ad26.

Долгосрочная стабильность Ad26 внутри силиконизированных флаконов продемонстрирована на фиг. 6 и фиг. 7. С помощью этих данных сравнивают стандартные флаконы типа 1 Bulk (тип 1 Bulk) с двумя видами силиконизированных флаконов: силиконизированными (посредством запекания) контейнерами для нерасфасованного продукта (SiO Bulk) и силиконизированными (посредством запекания) контейнерами EZ-fill EtO (SiO EZ-fill) от Nuova Ompi. Фармацевтическое вещество извлекали из места хранения (от -85°C до -55°C), смешивали с буфером для

составления до концентрации $2,0 \times 10^{11}$ VP/мл и фильтровали. От профильтрованного нерасфасованного раствора отбирали аликвоту образца DP T0 (нерасфасованного) непосредственно в пробирки Эппендорфа, не допуская контакта с любыми стеклянными поверхностями, и определяли VP-титр с помощью капиллярного зонного электрофореза (CZE). Профильтрованным лекарственным препаратом также наполняли флаконы 3 разных типов – по 0,75 мл на флакон. После 44 ч. выдержки при 25°C в вертикальном положении флаконы размещали в вертикальном и перевернутом положении для начала исследования долгосрочной стабильности при 2–8°C в течение вплоть до шести месяцев. VP-титр снова определяли методом CZE и строили графики стабильности относительно образца DP T0 (нерасфасованный продукт). Результаты на фиг. 6 и фиг. 7 демонстрируют более высокую стабильность образцов в силиконизированных флаконах по сравнению со стандартными флаконами типа 1 Bulk.

Следующий перечень вариантов осуществления формирует часть описания. Эти варианты осуществления можно объединить в любую совместимую комбинацию, за исключением тех, которые явно приведены ниже. Их также можно комбинировать с любыми другими совместимыми признаками, описанными в данном документе.

1. Применение (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или (iii) обработки этиленоксидом для поддержания активности вакцинной композиции, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют как часть внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера.

2. Применение контейнера для поддержания активности вакцинной композиции, где

контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и

где вакцинная композиция находится внутри контейнера и пребывает в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

3. Применение (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или (iii) обработки этиленоксидом для уменьшения потери вирусных частиц из вакцинной композиции, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют как часть внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера.
- 5
4. Вакцинный продукт, содержащий контейнер, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом; и вакцинную композицию внутри контейнера, пребывающую в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.
- 10
5. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 4, где контейнер содержит боросиликатное стекло.
- 15
6. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 4 или 5, где диоксид кремния присутствует в виде покрытия.
- 20
7. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3, 5 или 6 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-6, где диоксид кремния присутствует практически на всей внутренней поверхности контейнера.
- 25
8. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-7 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-7, где полимерный материал присутствует в виде покрытия.
- 30
9. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-8 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-8, где

полимерный материал присутствует практически на всей внутренней поверхности контейнера.

- 5 10. Применение согласно варианту осуществления 8 или варианту осуществления 9 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 8 или варианту осуществления 9, где полимерный материал представляет собой полисилоксан.
- 10 11. Применение согласно варианту осуществления 1, 2 или 3 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 4, где полимерный материал представляет собой полипропилен.
- 15 12. Применение согласно варианту осуществления 11 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 11, где контейнер состоит по сути из полипропилена.
- 20 13. Применение согласно варианту осуществления 1, 2 или 3 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 4, где полимерный материал представляет собой смолу на основе циклического олефина.
- 25 14. Применение согласно варианту осуществления 13 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 13, где контейнер состоит по сути из смолы на основе циклического олефина.
- 30 15. Применение согласно варианту осуществления 13 или варианту осуществления 14 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 13 или варианту осуществления 14, где смола на основе циклического олефина представляет собой сополимер циклического олефина.
16. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-15 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-15, где обработка этиленоксидом осуществляется практически на всей внутренней поверхности.

17. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-16 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-16, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся изоэлектрической точкой от 6 до 8.
- 5
18. Применение согласно варианту осуществления 17 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 17, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся изоэлектрической точкой от 7 до 8.
- 10
19. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-18 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-18, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки в пределах 1 единицы рН от рН вакцинной композиции.
- 15
20. Применение согласно варианту осуществления 19 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 19, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки в пределах 0,5 единицы рН от рН вакцинной композиции.
- 20
21. Применение согласно варианту осуществления 20 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 20, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки в пределах 0,3 единицы рН от рН вакцинной композиции.
- 25
22. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-21 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-21, где вакцинная композиция характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 7.
- 30
23. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-22 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-22, где вирусные частицы представляют собой частицы РНК-содержащего вируса.

24. Применение согласно варианту осуществления 23 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 23, где вирусные частицы представляют собой инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус.
- 5 25. Применение согласно варианту осуществления 24 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 24, где инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус предусматривает серотип 2.
- 10 26. Применение согласно варианту осуществления 24 или варианту осуществления 25 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 24 или варианту осуществления 25, где инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус предусматривает серотип 1.
- 15 27. Применение согласно любому из вариантов осуществления 24-26 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус представляет собой штамм Сэбина.
- 20 28. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-22 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-22, где вирусные частицы представляют собой частицы ДНК-содержащего вируса.
- 25 29. Применение согласно варианту осуществления 28 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 28, где вирусные частицы представляют собой аденовирусные частицы.
- 30 30. Применение согласно варианту осуществления 29 или вакцинный продукт согласно варианту осуществления 29, где аденовирусные частицы предусматривают аденовирус серотипа 26.
31. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-30 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-30, где вирусные частицы используют в качестве вирусных векторов.

32. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 5-31 или вакцинный продукт согласно любому из вариантов осуществления 4-31, где вакцинная композиция представлена в виде жидкости.

5 33. Способ получения вакцинного продукта, при этом способ включает стадии обеспечения контейнера, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) диоксида кремния, (ii) полимерного материала или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и

10 введения вакцинной композиции в контейнер с получением вакцинного продукта, так что вакцинная композиция пребывает в контакте с внутренней поверхностью, и где вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

15 34. Способ согласно варианту осуществления 33, дополнительно включающий стадию обработки внутренней поверхности контейнера этиленоксидом с обеспечением поверхности, обработанной этиленоксидом.

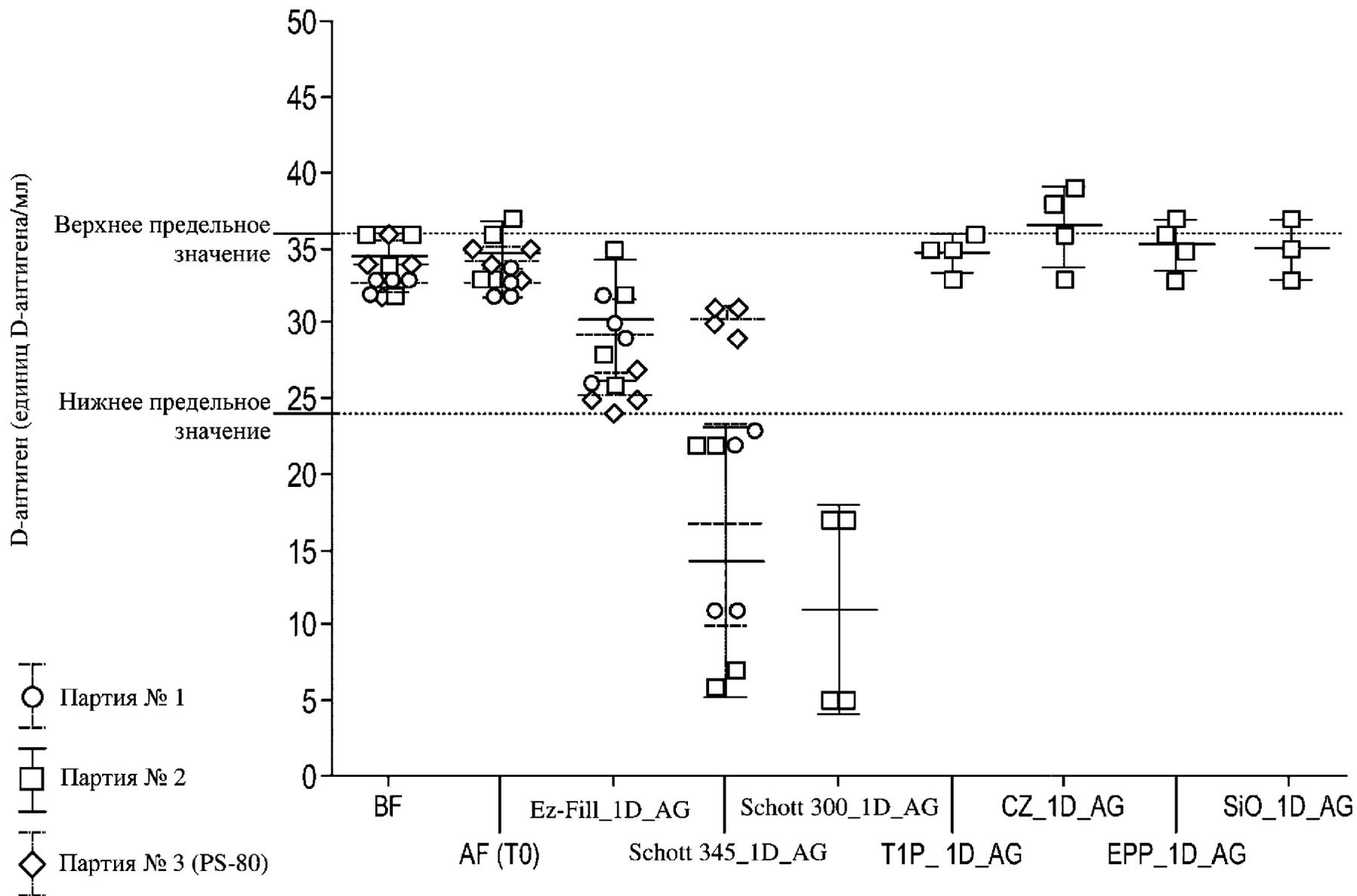
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение (i) полимерного материала, (ii) диоксида кремния или (iii) обработки этиленоксидом для поддержания активности вакцинной композиции, содержащей вирусные частицы, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют как часть внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера.
5
2. Применение контейнера для поддержания активности вакцинной композиции, где
10
контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) полимерного материала, (ii) диоксида кремния или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и
15
где вакцинная композиция находится внутри контейнера и пребывает в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.
3. Применение (i) полимерного материала, (ii) диоксида кремния или (iii) обработки этиленоксидом для уменьшения потери вирусных частиц из вакцинной композиции, где диоксид кремния или полимерный материал присутствуют как часть внутренней поверхности контейнера, и где обработка этиленоксидом применяется к внутренней поверхности контейнера.
20
4. Вакцинный продукт, содержащий
25
контейнер, где контейнер содержит внутреннюю поверхность, при этом внутренняя поверхность содержит по меньшей мере одно из (i) полимерного материала, (ii) диоксида кремния или представляет собой (iii) поверхность, обработанную этиленоксидом, и
30
вакцинную композицию внутри контейнера, пребывающую в контакте с внутренней поверхностью, при этом вакцинная композиция содержит вирусные частицы.

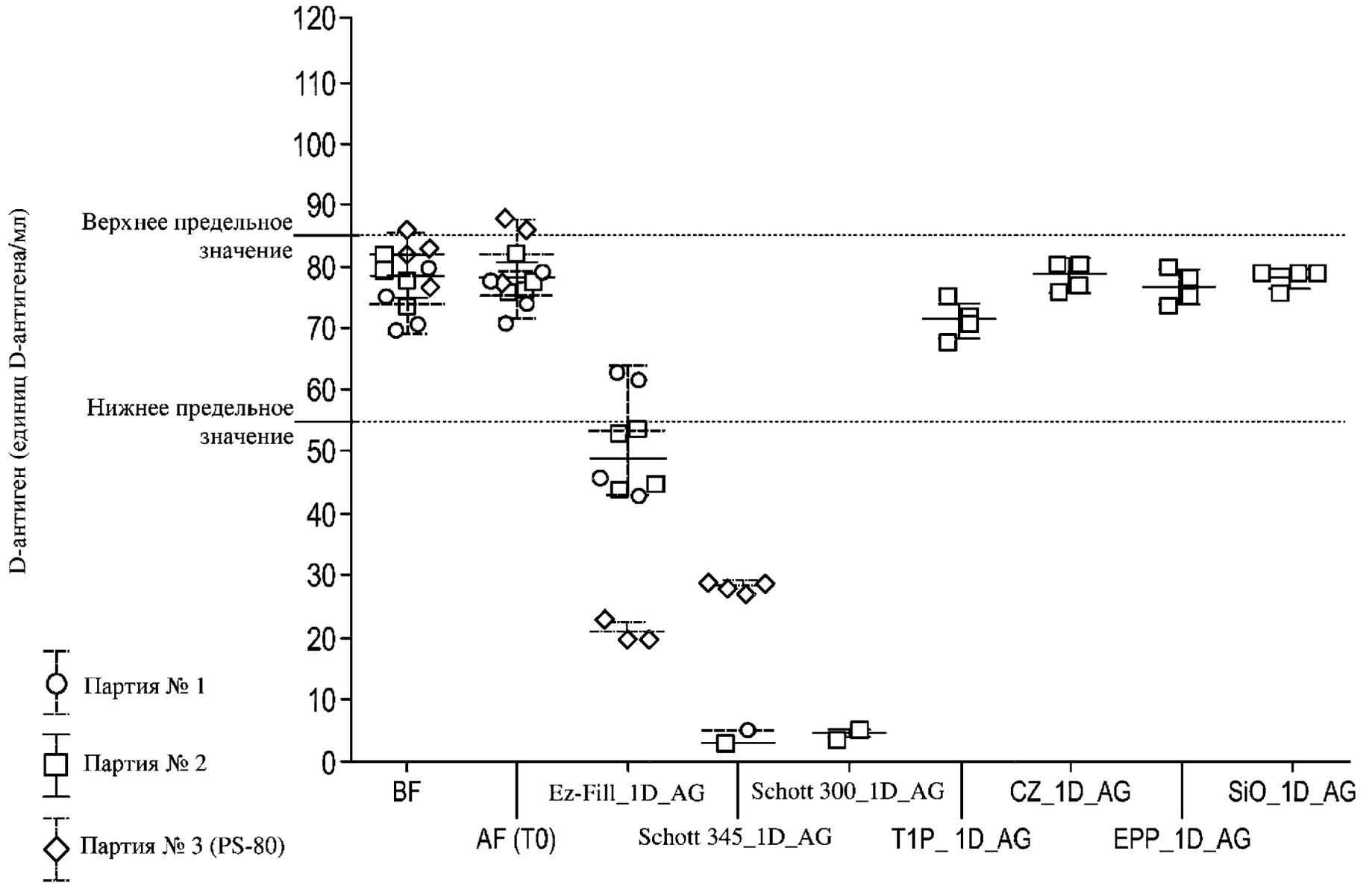
5. Применение по п. 1, п. 2 или п. 3 или вакцинный продукт по п. 4, где контейнер содержит боросиликатное стекло.
- 5 6. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или п. 5 или вакцинный продукт по п. 4 или п. 5, где диоксид кремния или полимерный материал присутствует в виде покрытия.
- 10 7. Применение по любому из пп. 1, 2, 3, 5 или п. 6 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-6, где диоксид кремния или полимерный материал присутствует практически на всей внутренней поверхности контейнера.
8. Применение по п. 6 или п. 7 или вакцинный продукт по п. 6 или п. 7, где полимерный материал представляет собой полисилоксан.
- 15 9. Применение по п. 1, п. 2 или п. 3 или вакцинный продукт по п. 4, где контейнер состоит по сути из полипропилена.
- 20 10. Применение по п. 1, п. 2 или п. 3 или вакцинный продукт по п. 4, где контейнер состоит по сути из смолы на основе циклического олефина.
- 25 11. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или пп. 5-10 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-10, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся изоэлектрической точкой от 6 до 8.
- 30 12. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или пп. 5-11 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-11, где вакцинная композиция содержит вирусные частицы, характеризующиеся значением изоэлектрической точки в пределах 1 единицы рН от рН вакцинной композиции.
- 30 13. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или пп. 5-12 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-12, где вакцинная композиция характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 7.

14. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или пп. 5-13 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-13, где вирусные частицы представляют собой аденовирусные частицы.
- 5 15. Применение по любому из пп. 1, 2, 3 или пп. 5-13 или вакцинный продукт по любому из пп. 4-13, где вирусные частицы представляют собой инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус, при этом инактивированный полиовирус или аттенуированный полиовирус предусматривает серотип 2 и при этом инактивированный полиовирус или
- 10 аттенуированный полиовирус представляет собой штамм Сэбина.

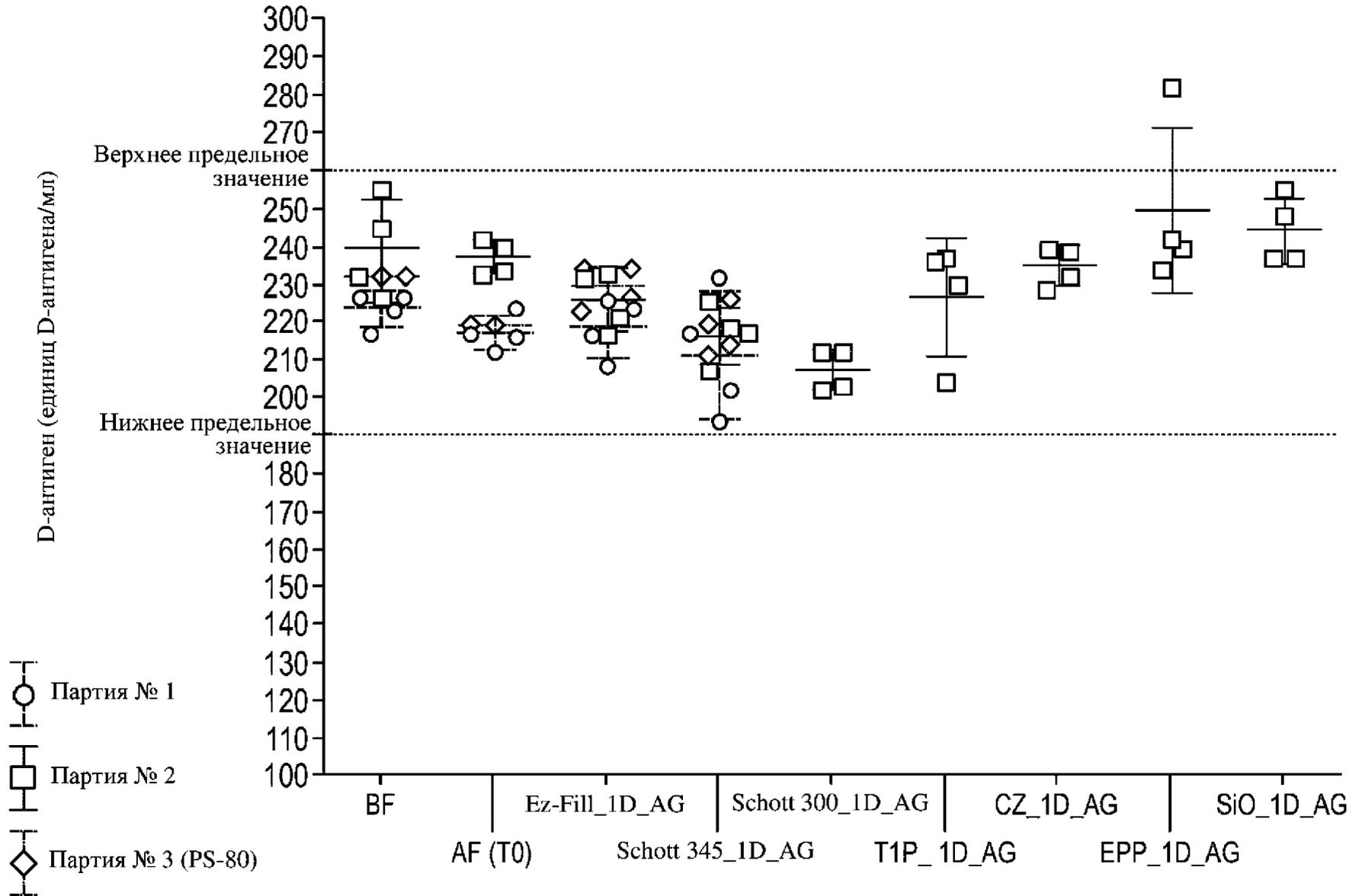
ФИГ. 1а Тип 1



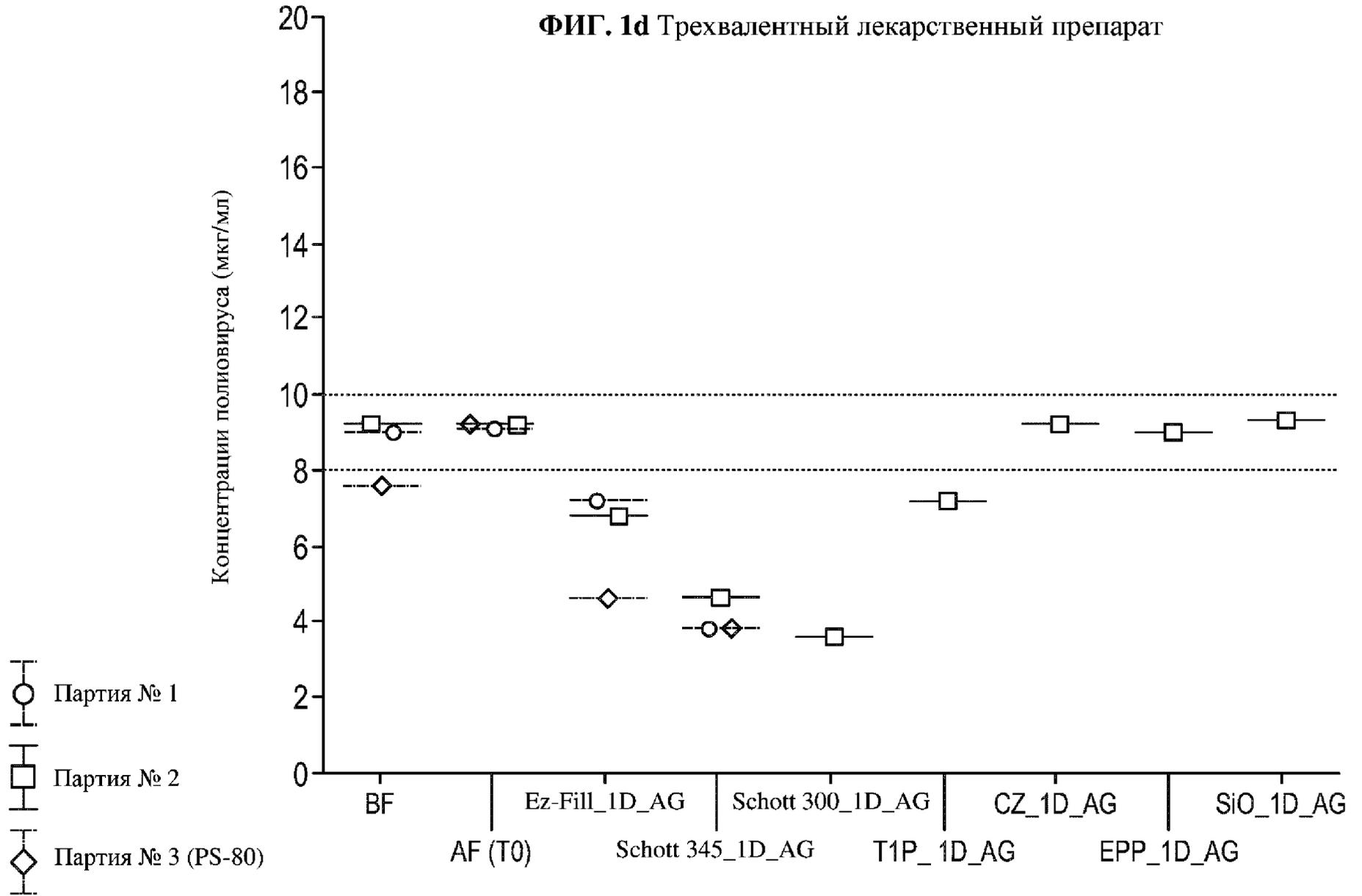
ФИГ. 1b Тип 2



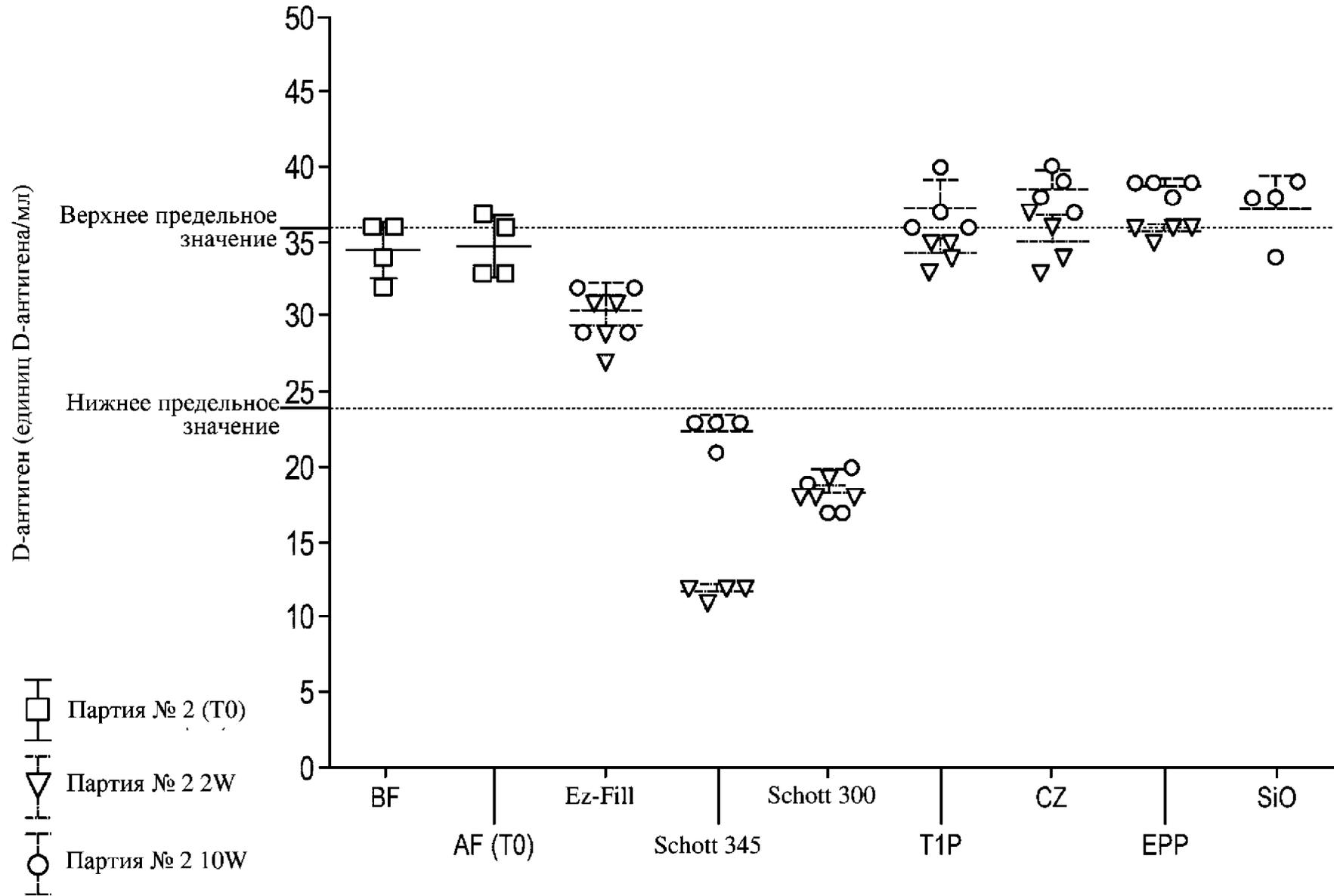
ФИГ. 1с Тип 3



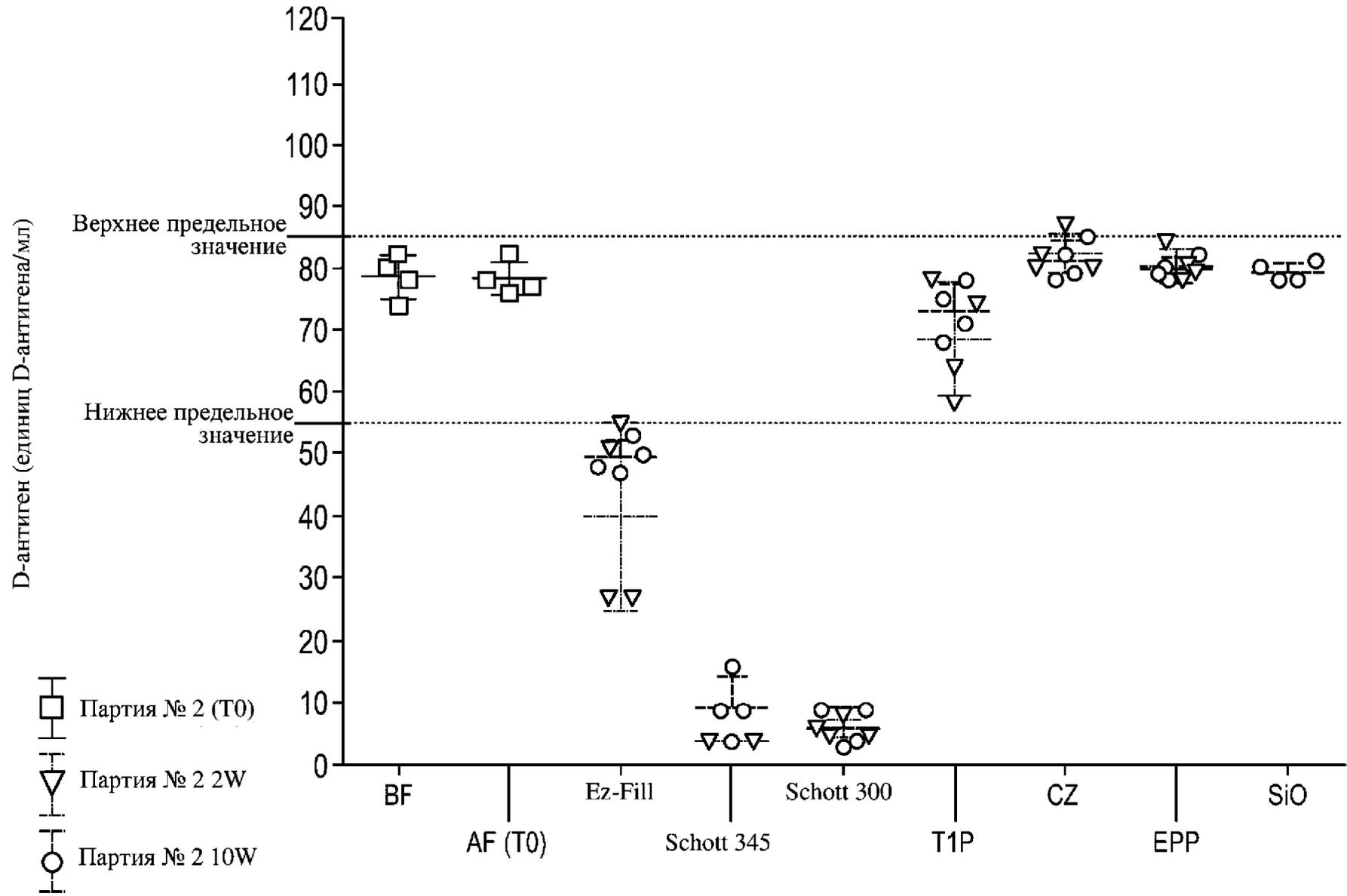
ФИГ. 1d Трехвалентный лекарственный препарат



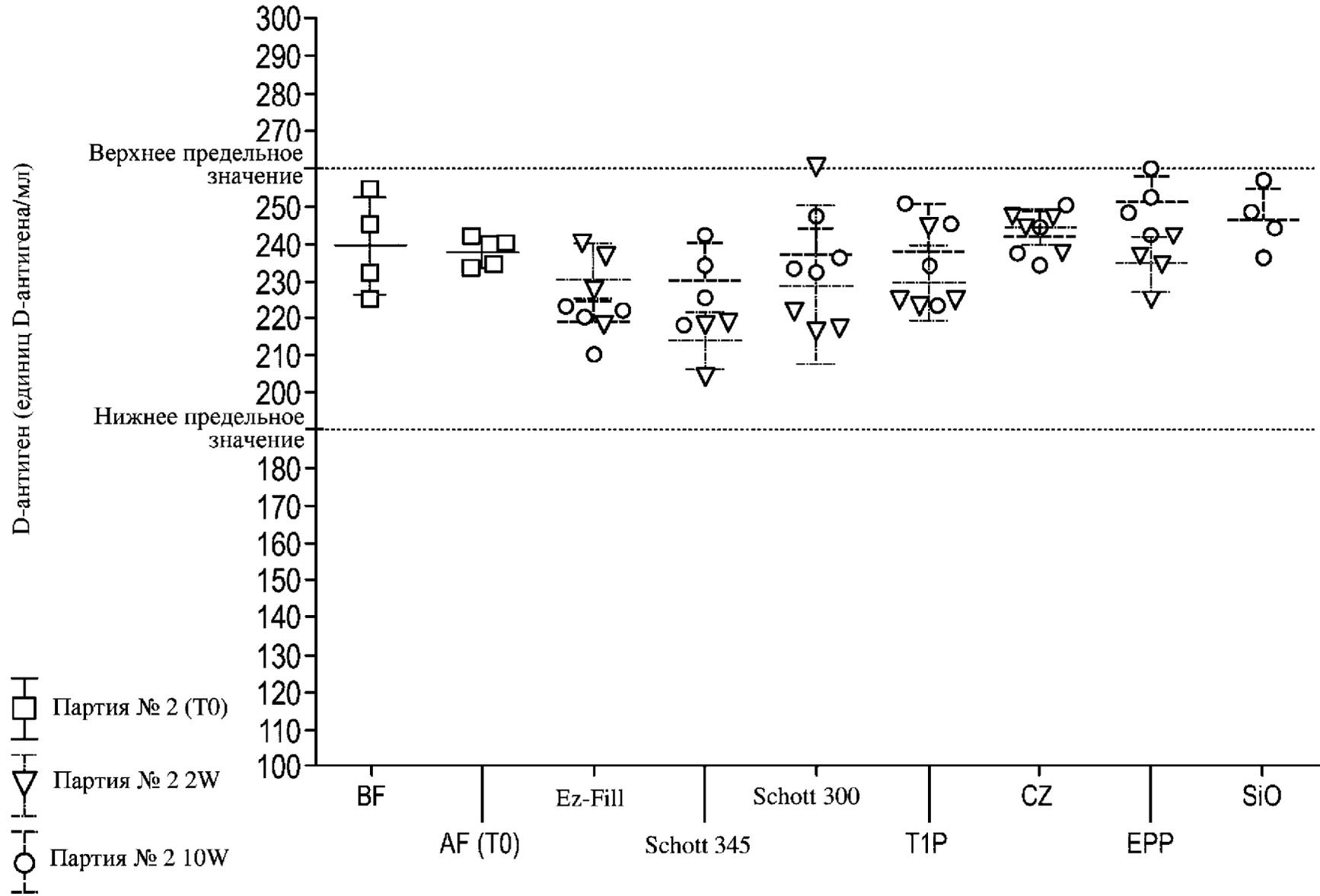
ФИГ. 2а Тип 1



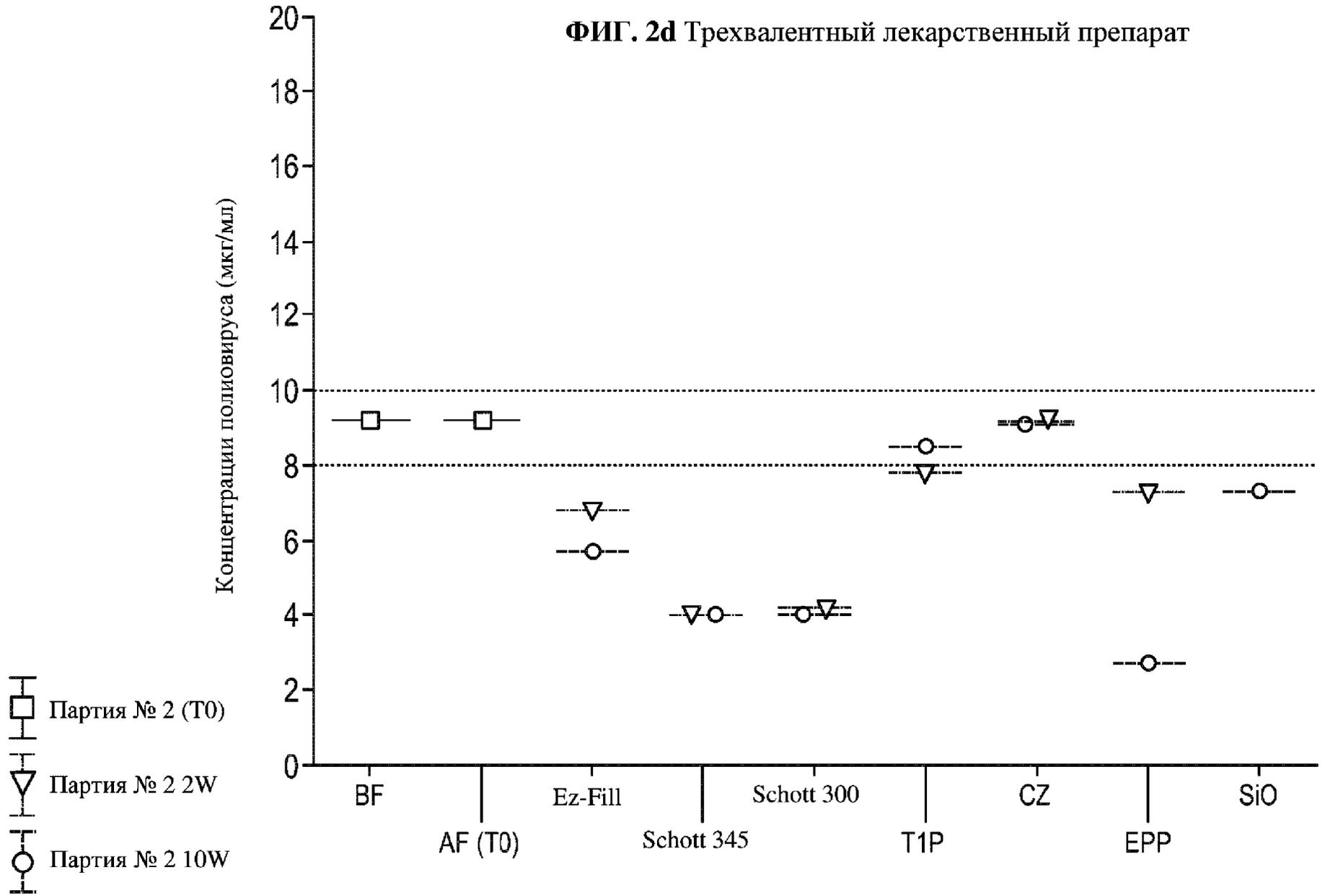
ФИГ. 2b Тип 2



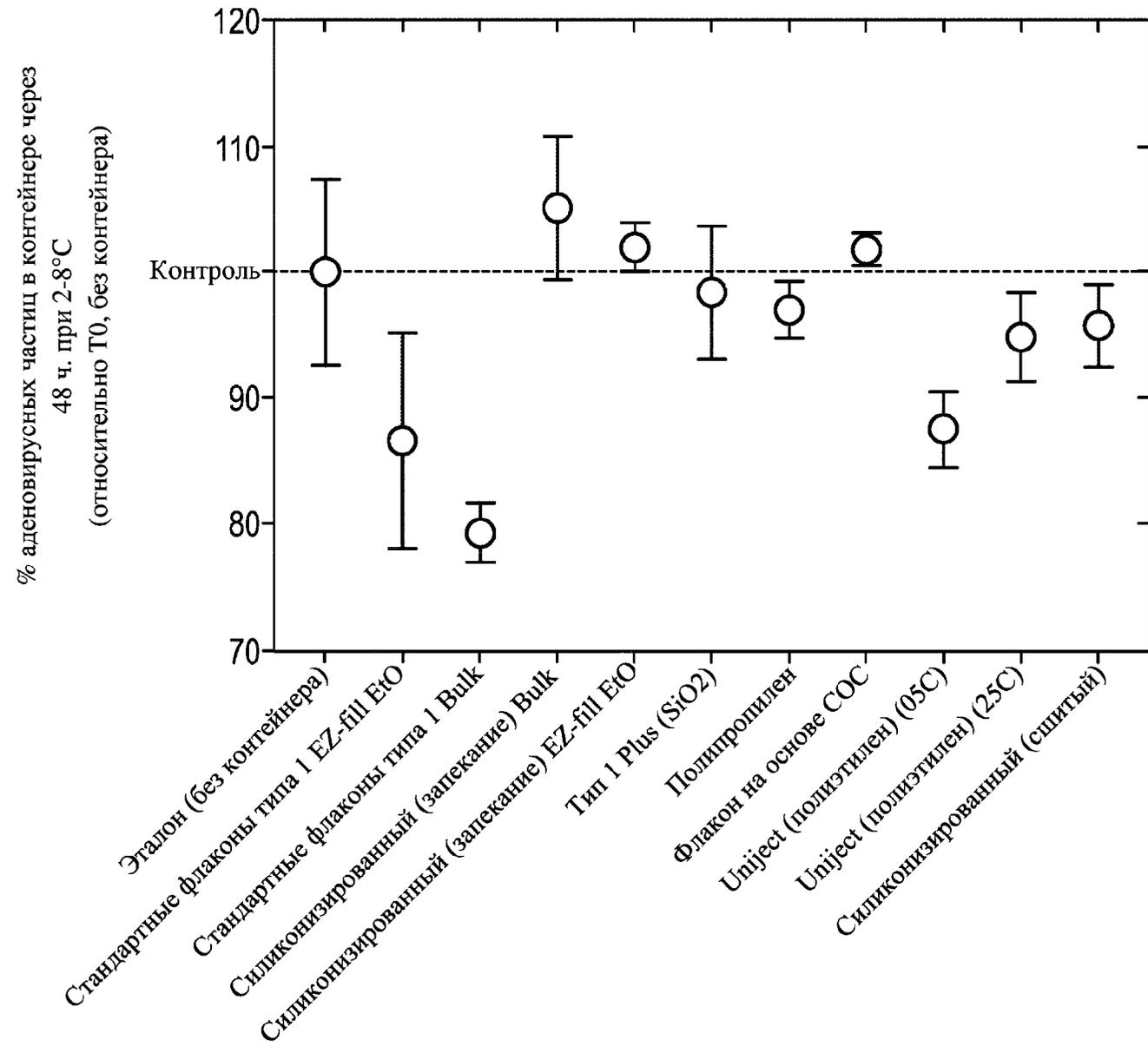
ФИГ. 2с Тип 3



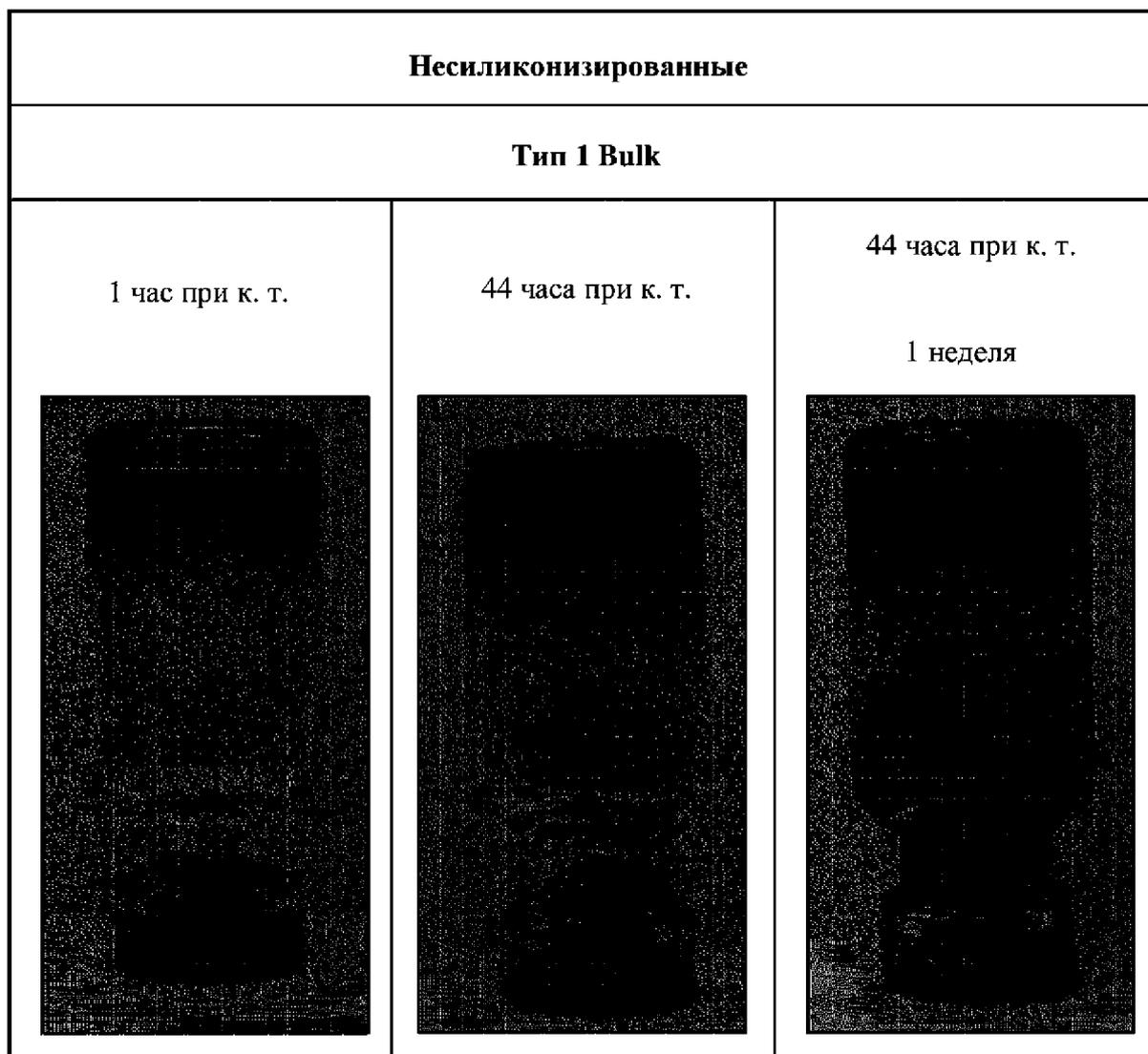
ФИГ. 2d Трехвалентный лекарственный препарат



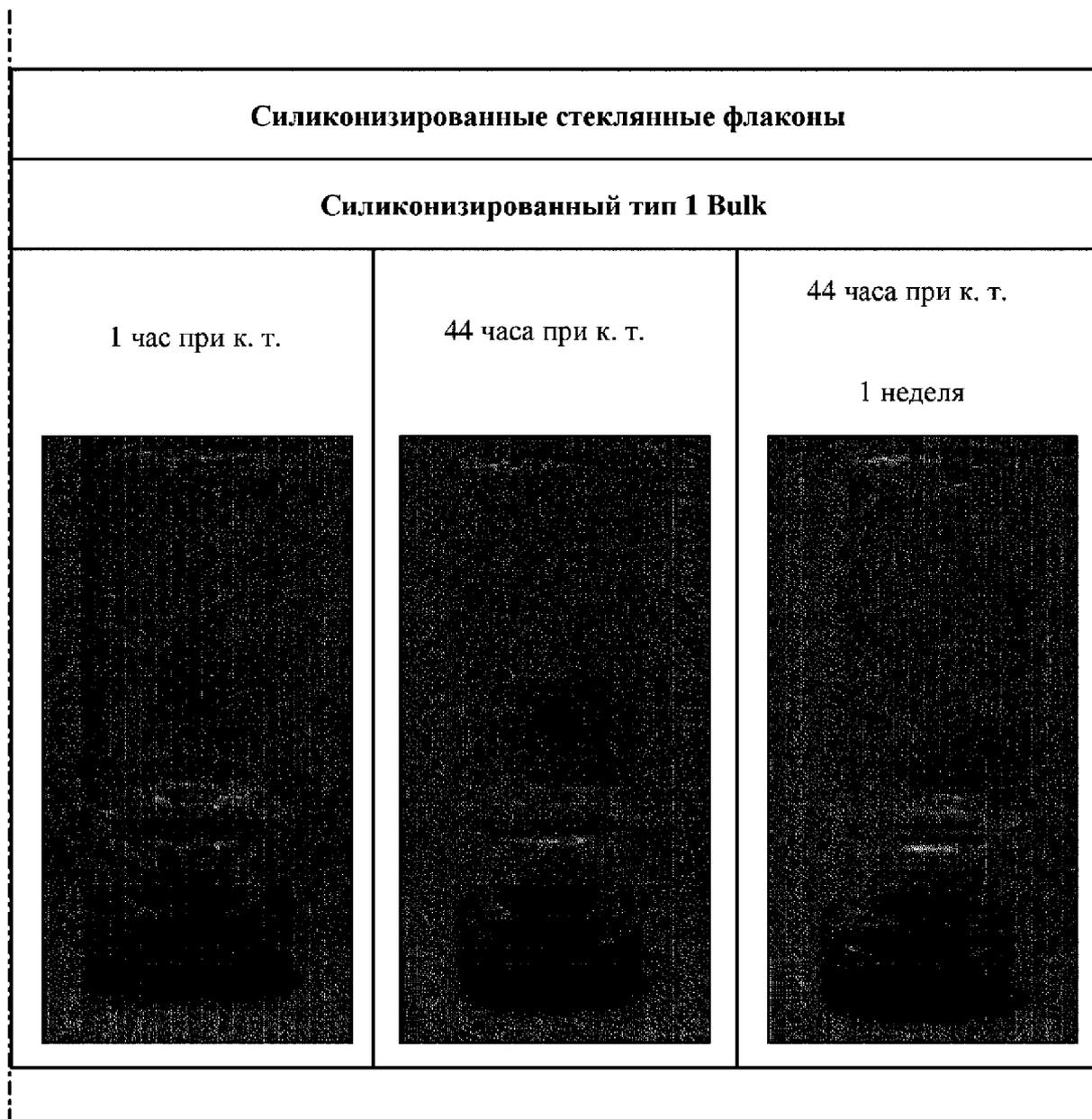
ФИГ. 3



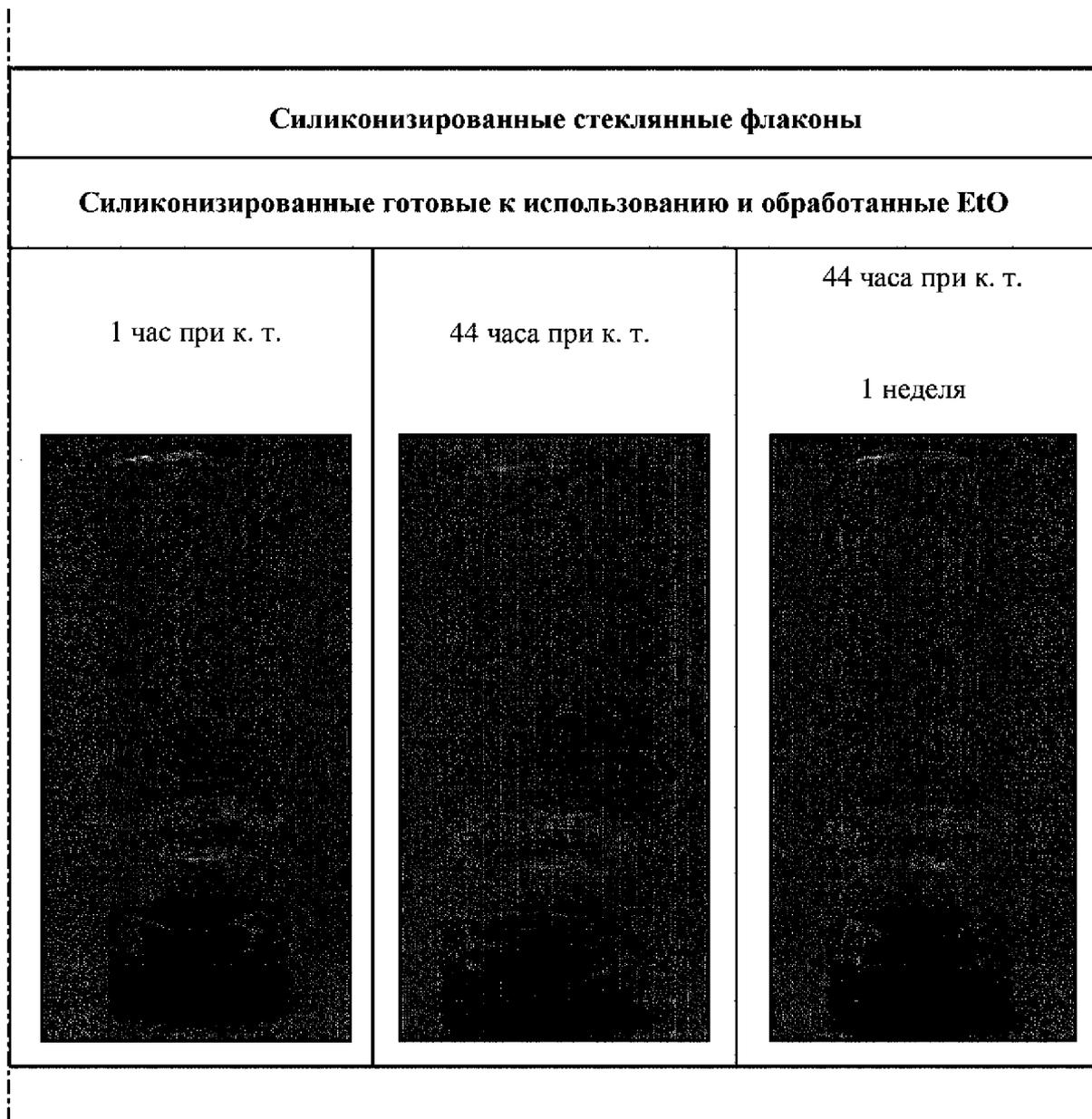
ФИГ. 4а



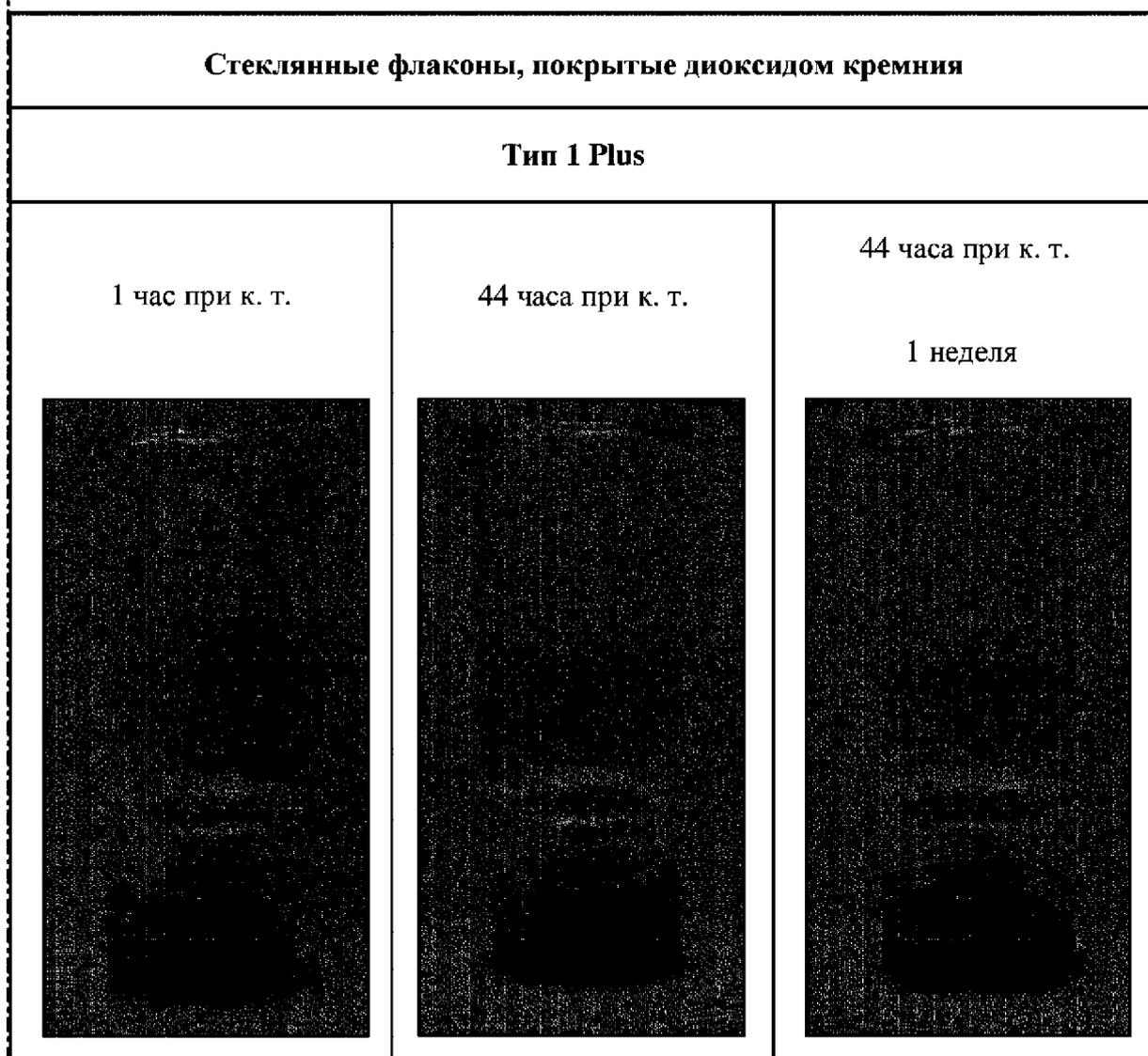
ФИГ. 4b



ФИГ. 4с



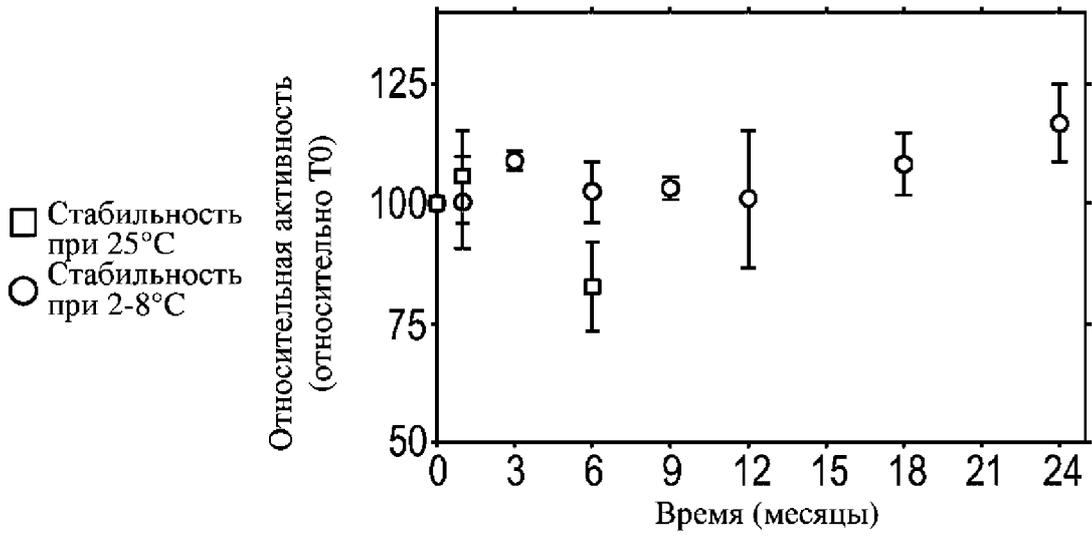
ФИГ. 4d



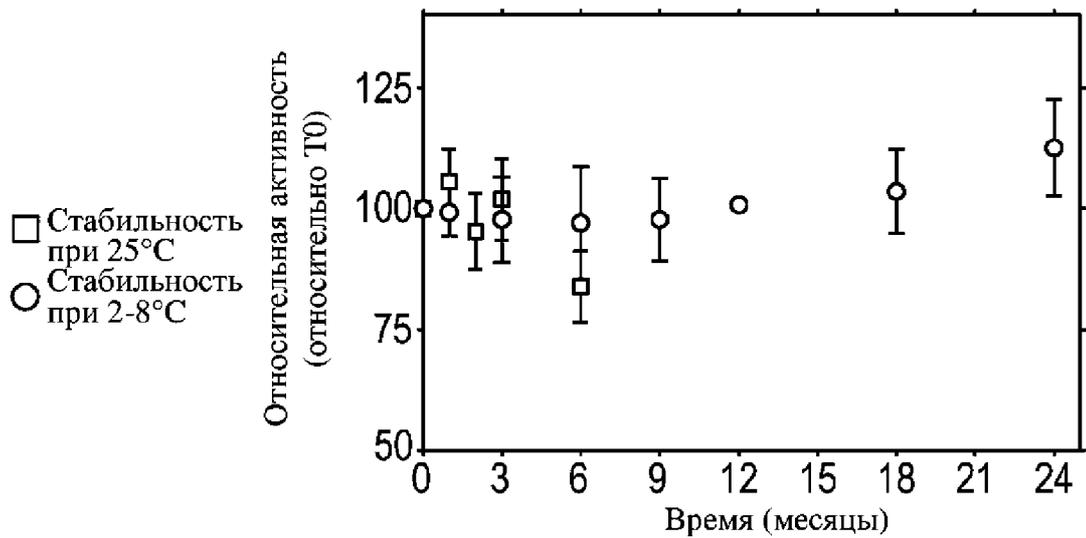
ФИГ. 5а

Полиовирус (штамм 1)

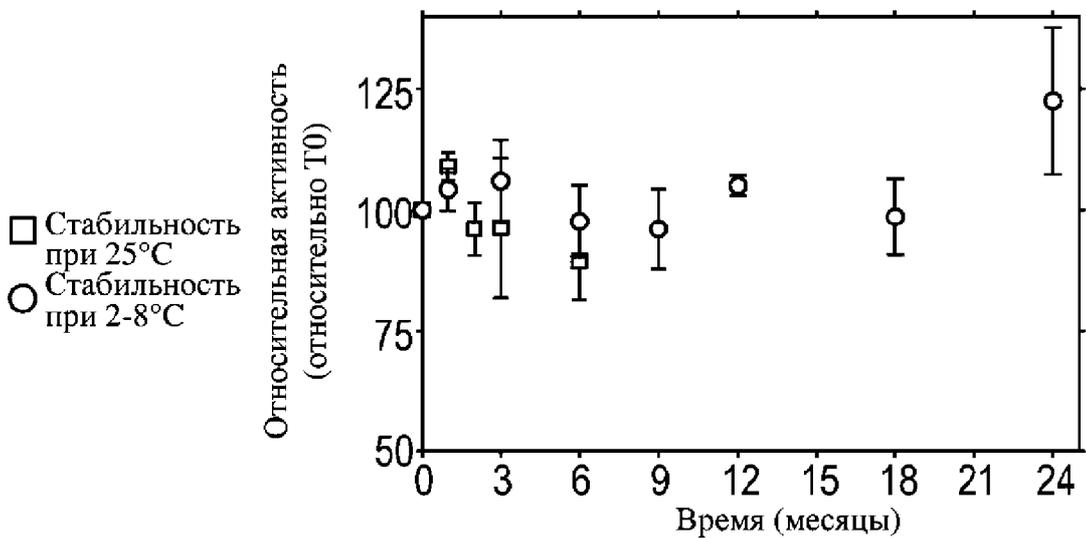
EZ-fill



SiO-стеклянные флаконы



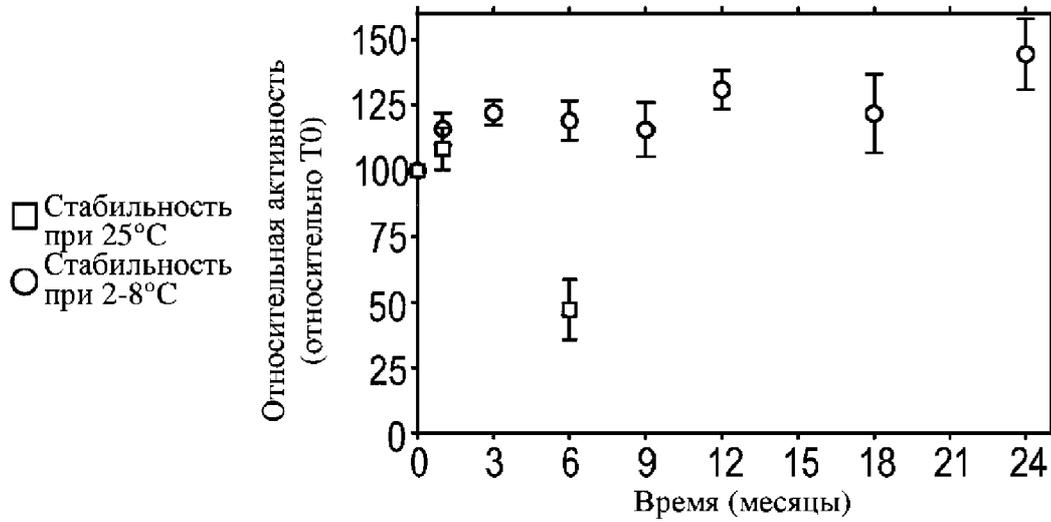
CZ-флаконы



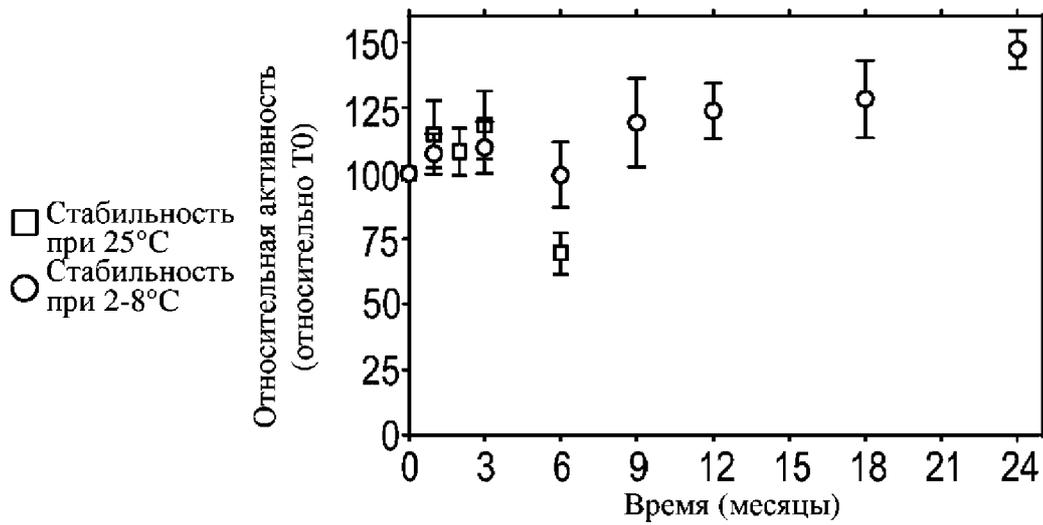
ФИГ. 5b

Полиовирус (штамм 2)

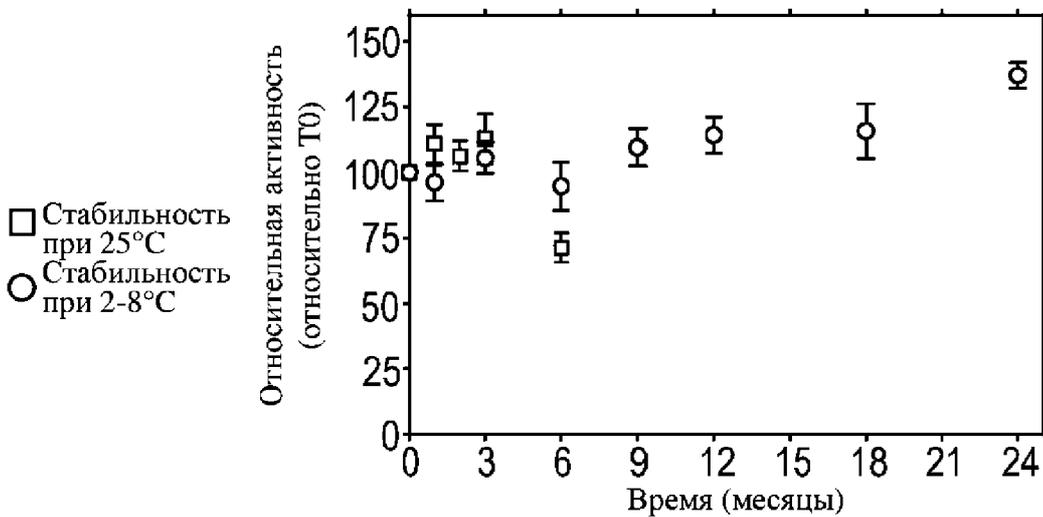
EZ-fill



SiO-стеклянные флаконы



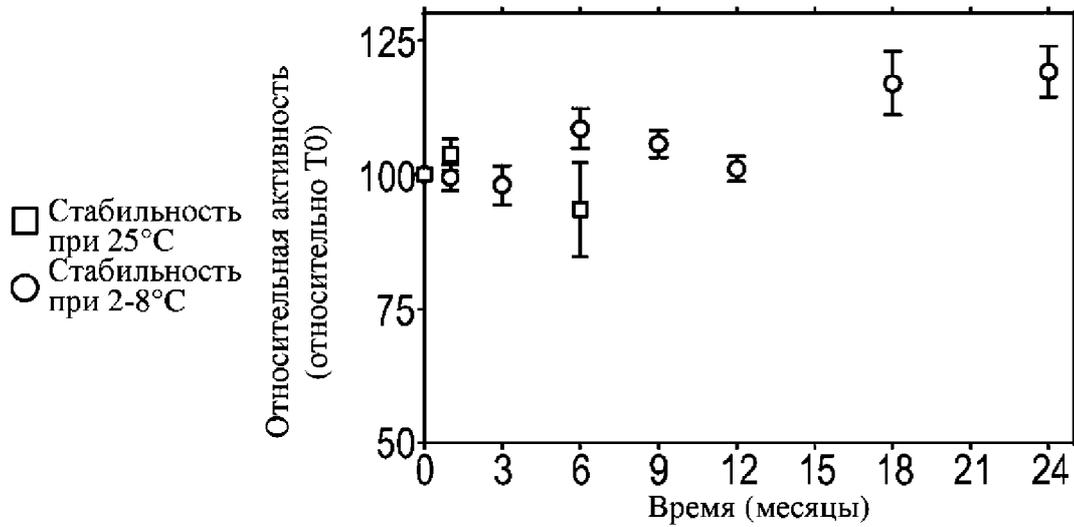
CZ-флаконы



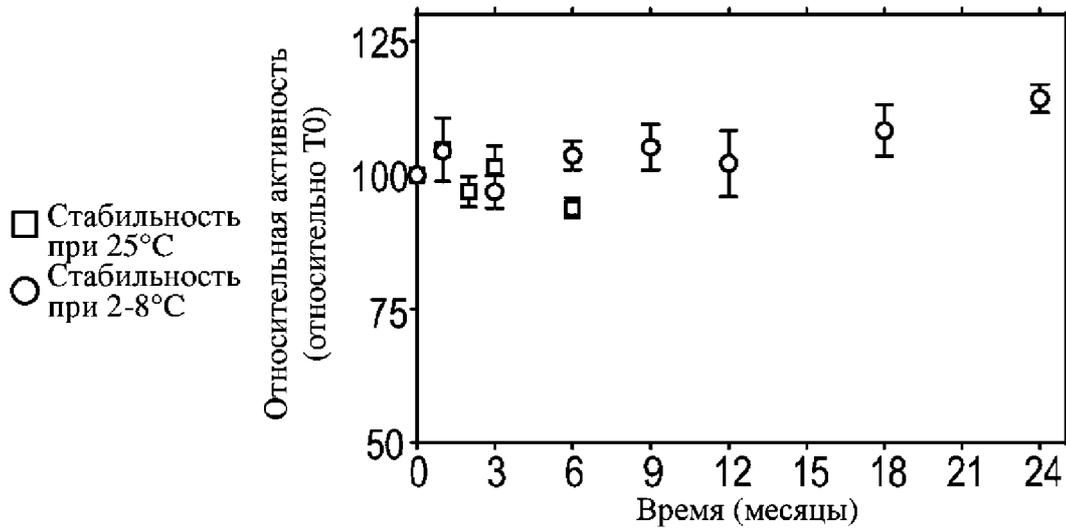
ФИГ. 5с

Полиовирус (штамм 3)

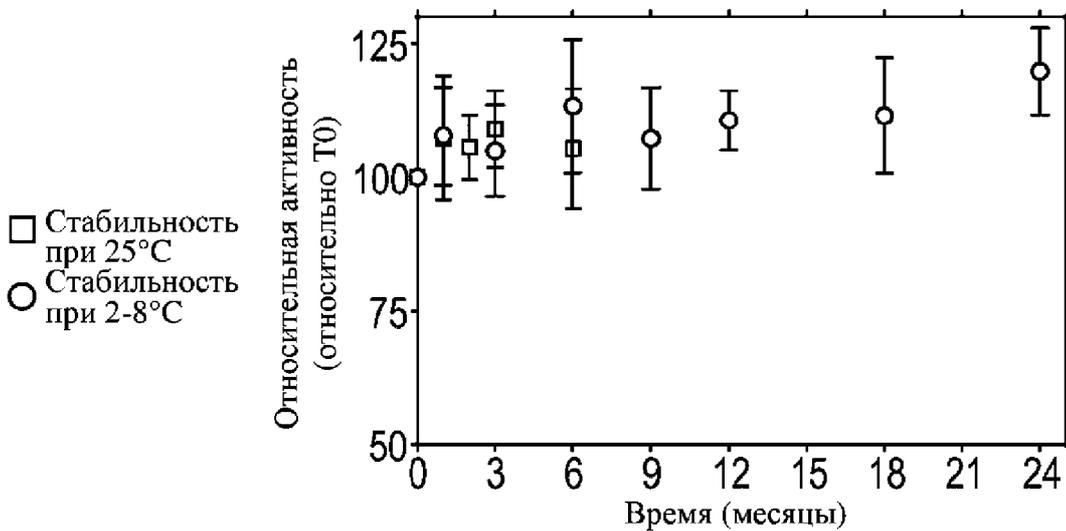
EZ-fill



SiO-стеклянные флаконы

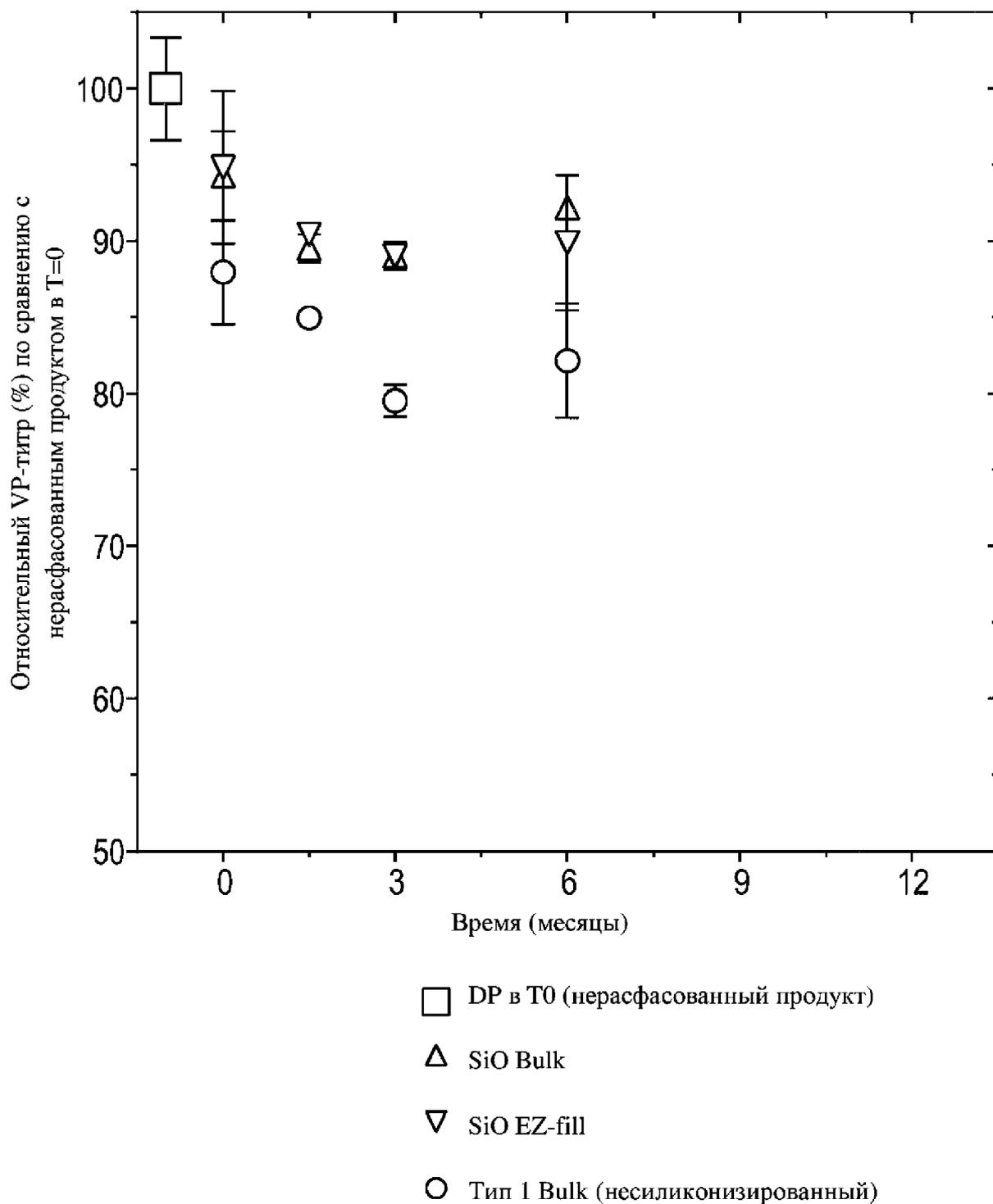


CZ-флаконы



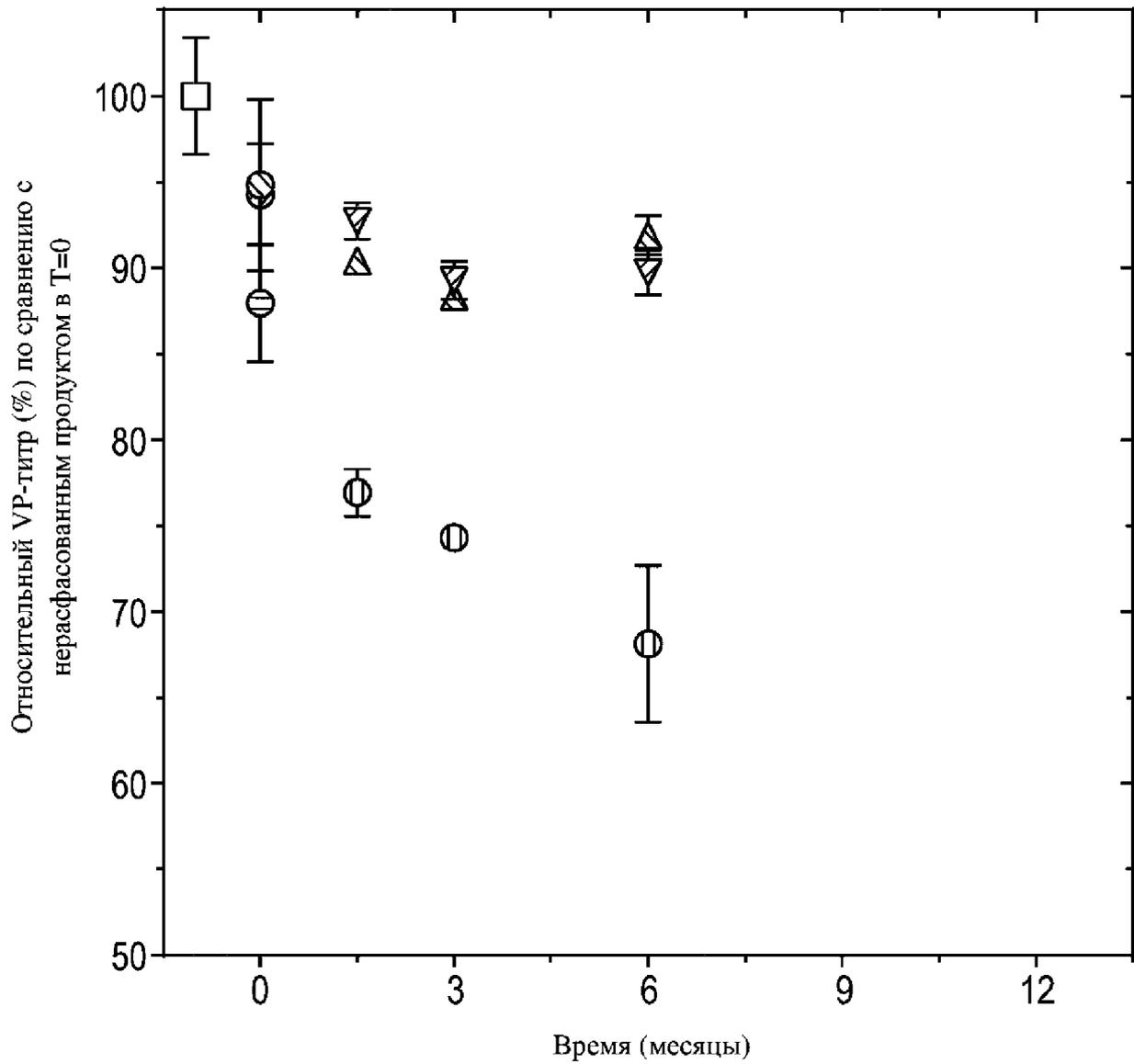
ФИГ. 6

Стабильность при 2-8°C в вертикальном положении



ФИГ. 7

2-8°C в перевернутом положении

T0_{вертик.}

SiO Bulk



SiO EZ-fill



Тип 1 Bulk (несиликонизированный)



DP в T0 (нерасфасованный продукт)