



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

НИР «Научное обоснование перспективных направлений совершенствования иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для иммунопрофилактики инфекционных болезней»

Медуницын Николай Васильевич

Руководитель научного направления
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Мовсесянц Арташес Авакович

начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП
доктор медицинских наук, профессор

Центр экспертизы и контроля МИБП

Испытательный центр экспертизы качества МИБП

09.04.2019 г.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

**Результаты проведенных исследований
в первом квартале 2019 года по этапу № 2
*«Теоретическое и экспериментальное обоснование
перспективных (вновь разработанных) методов
экспертизы качества, эффективности и безопасности
иммунобиологических лекарственных препаратов»***



Задачи исследования:

- 1. Сравнительное и экспериментальное изучение нормативных показателей и методов оценки качества, эффективности и безопасности вакцин и других ИЛП, применяемых для профилактики, диагностики и лечения заболевания одной нозологической формой и находящихся в обращении на территории Российской Федерации.**
- 2. Экспериментальное обоснование методов экспертизы качества, эффективности и безопасности ИЛП.**
- 3. Научное обоснование унификации (приведения к единообразию) методологии применения вакцин инактивированных для профилактики гриппа.**
- 4. Аттестация/продление срока годности стандартных образцов ИЛП.**



Особенности оценки качества вакцин на основе нуклеиновых кислот (ДНК/РНК вакцины)

- **Генетическая конструкция**
- **Характеристика штамма-продуцента:**
 - источник получения;
 - свойства (генотип, фенотип, и т.д.);
 - генетическая стабильность плазмиды после ее трансфекции в бактериальную клетку;
 - Способы создания главного и рабочего банка клеток;
- **Система доставки:**
 - парентеральный
 - использование генного пистолета
 - электропорация
 - микроконтейнеры из полиматериалов
 - липосомный или бактериальные носители



Потенциальные проблемы безопасности ДНК/РНК вакцины

- интеграция плазмидной ДНК в геном;
- иммунопатологические реакции и риски:
 - образование аутоантител против плазмидной ДНК;
 - индуцирование местного воспалительного ответа;
 - экспрессией цитокинов или костимуляторных факторов, используемых как адъюванты;
- иммунологическая толерантность;
- продолжительность экспрессии антигена;
- риски, связанные с экспрессией других последовательностей



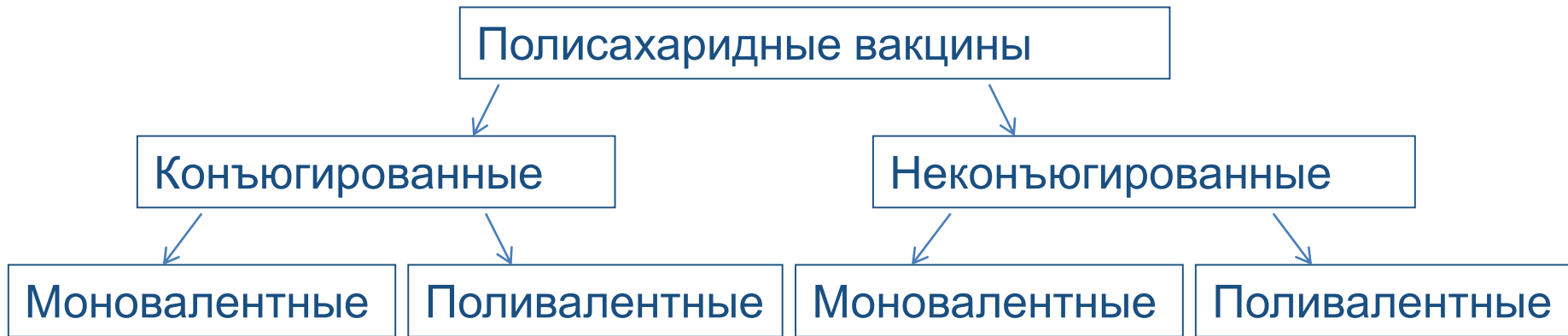
Особенности доклинических исследований ДНК/РНК вакцин

- интеграция плазмидной ДНК в геном;
- биораспределение, персистенция;
- токсичность:
 - генотоксичность (инсерционный мутагенез);
 - репродуктивная и онтогенетическая токсичность
 - местная переносимость;
- иммунотоксичность;
- иммунологическая толерантность;
- иммуногенность



Классификация полисахаридных вакцин

1. По типу возбудителя (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* и *Shigella sonnei*)
2. По структуре активного вещества



Национальный календарь профилактических прививок: Вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекции

Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Вакцины против менингококковой инфекции, брюшного тифа и шигеллезов.



- 1. показана необходимость разработки общих, максимально унифицированных требований к номенклатуре показателей качества на субстанцию и лекарственный препарат – моно- и поливалентных полисахаридных вакцин.**
- 2. Характеристика подлинности структуры исходного очищенного полисахарида методами (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и т.д.) должна быть представлена в регистрационном досье, а также должна входить в пакет документов, предназначенном для получения разрешения на проведение клинических исследований. Так же целесообразно рассмотреть возможность внесения показателя «подлинность (идентификация) структуры» вышеуказанными независимыми методами в спецификацию на субстанции моновалентных вакцин.**
- 3. Целесообразно рассмотреть возможность разработки и валидации методики оценки молекулярных параметров полисахаридов, отвечающей современным требованиям.**
- 4. Для поливалентных вакцин целесообразно установить требования к объему сведений о полисахаридных антигенах, предоставляемых в рамках регистрационного досье, а также сведений о стандартных образцах и антителсодержащих серотипспецифических реагентах, получаемых производителем.**



Оценка подлинности ЛПС методом ЯМР ^{13}C спектроскопии

- **Нативные ЛПС являются высокотоксичными веществами: попадание в организм в нанограммовых количествах вызывает эндотоксический шок, сопровождающийся тяжелыми гемодинамическими расстройствами.**
- **Цель модификации – уменьшение эндотоксичности липополисахаридов за счет элиминирования части жирных кислот из липида А.**
- **Модифицированные липополисахариды (только три остатка высших жирных кислот в составе липида А) представляют собой высоко иммуногенные клинически применимые вакцинные кандидатные препараты для профилактики шигеллезов Флекснера.**



Задачи исследования

- сравнить спектральные характеристики О-полисахаридного фрагмента в спектрах нативных высокотоксичных ЛПС и низкотоксичных высокоиммуногенных, применяемых в качестве кандидатов в вакцины;
- разработать и валидировать методику подтверждения подлинности модифицированных липополисахаридов *S. flexneri* подтипов *1b, 2a, 3a, 6, Y*



Результаты исследования

- Разработана и валидирована методика подтверждения подлинности модифицированных липополисахаридов *S. flexneri* подтипов 1b, 2a, 3a, Y, 6 методом ^{13}C ЯМР спектроскопии. Установленные значения характеристических сигналов моносахаридных компонентов с указанными доверительными интервалами позволяют надежно идентифицировать указанные подтипы липополисахаридов.
- Исследованные образцы модифицированных липополисахаридов *S. flexneri* подтипов 1b, 2a, 3a, Y, 6 можно использовать в качестве рабочих стандартных образцов при производстве субстанций соответствующих компонентов вакцин против дизентерии Флекснера



Аттестация/продление срока годности стандартных образцов ИЛП

ЦЕЛЬ:

- аттестация стандартных образцов для оценки качества препаратов крови человека - ОСО пирогена.
- аттестация ОСО содержания белка в антитоксической сыворотке;
- аттестация ОСО содержания бычьего сывороточного альбумина; ОСО содержания белка для метода Лоури

ЗАДАЧИ:

- определение значения аттестованных характеристик серий стандартных образцов, запланированных к изучению;
- оценка влияния повышенных температур (+25 °C и +37 °C) на качество стандартных образцов



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОБРАЗЦОВ ОСО ПИРОГЕНА, ХРАНИВШИХСЯ ПРИ ПОВЫШЕННЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ (37 ° С)

Значение минимальной пирогенной дозы, МКГ	Кролик	Хранение в течение 30 суток				
		значение отклонения температуры ΔT , °С				
		при единичном определении			среднее	
		ΔT_1	ΔT_2	ΔT_3		
0,011 МКГ (повышение температуры на 0,6 °С и выше)	Испытание в начале срока годности					
	1	0,9	1,2	0,8	0,97	
	2	1,0	1,1	0,6	0,9	
	3	0,9	1,0	0,7	0,87	
	Испытание на исходе срока годности					
	1	0,7	1,1	1,0	0,9	
	2	1,1	0,7	0,6	0,8	
	3	0,6	0,9	0,8	0,77	
	Контроль	Данные паспорта	значение отклонения температуры, °С			Условия хранения
		0,011 МКГ	0,83; 0,7; 0,8			+2- +8 °С



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОБРАЗЦОВ ОСО СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА В АНТИТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКЕ, ХРАНИВШИХСЯ ПРИ ПОВЫШЕННЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Темпе- ратура хране- ния, °C	Аттесто- ванное значение содержания белка, % ($\bar{X} \pm 2S$)	Хранение в течение 10 суток	Хранение в течение 30 суток
		значение содержания белка, %	
		$\bar{X}_{cp} \pm S$ (n=6)	$\bar{X}_{cp} \pm S$ (n=6)
	от 9,66 до 10,54 (10,10 ± 0,44)	В начале срока годности	
25±2		10,1±0,2	10,0±0,2
37±2		10,2±0,2	10,0±0,1
		На исходе срока годности	
25±2		10,2±0,1	10,0±0,1
37±2		10,0±0,1	10,0±0,1

Контроль	Данные паспорта	Значение содержания белка, %		Условия хранения
		от 9,66 до 10,54	10,05	10,1



Публикации за I квартал

№п /п	Авторы статьи	Наименование статьи
1	Нечаев А.В., Кудашева Э.Ю., Лешина С.А., Корнилова О.Г., Коновалова Е.С.	Теоретическое и экспериментальное обоснование перспективных методов оценки содержания иммуноглобулинов классов А,М,G в препаратах иммуноглобулинов человека.
2	Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В.	Вакцины и адъюванты
3	Горяев А.А., Савкина М.В., Обухов Ю.И.	Рекомендации по экспертной оценки качества, эффективности и безопасности вакцин на основе нуклеиновых кислот.
4	Суханова С.М., Саяпина Л.В., Минаева Н.М.	Сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных требований к оценке качества воды для инъекций: проблемы и пути гармонизации
5	Алексеева И.А., Колышкина Е.Д., Тутукова В.И., Перелыгина О.В.	Заболеваемость коклюшем в России, ее причины и пути снижения.

**Во I квартале 2019 г подготовлено (сдано) в печать 5 статей
опубликовано – 5 статей.**



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

**Задачи, поставленные
в рабочей программе НИР по теме №
ФГБУ «НЦЭСМП» на этапе № 2 «*«Теоретическое и
экспериментальное обоснование перспективных
(вновь разработанных) методов экспертизы
качества, эффективности и безопасности
иммунобиологических лекарственных препаратов»*
в I квартале 2019 года
выполнены в полном объеме**

09.04.2019 г.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

09.04.2019 г.