



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Методические подходы к экспертной оценке специфической безопасности препаратов крови человека.

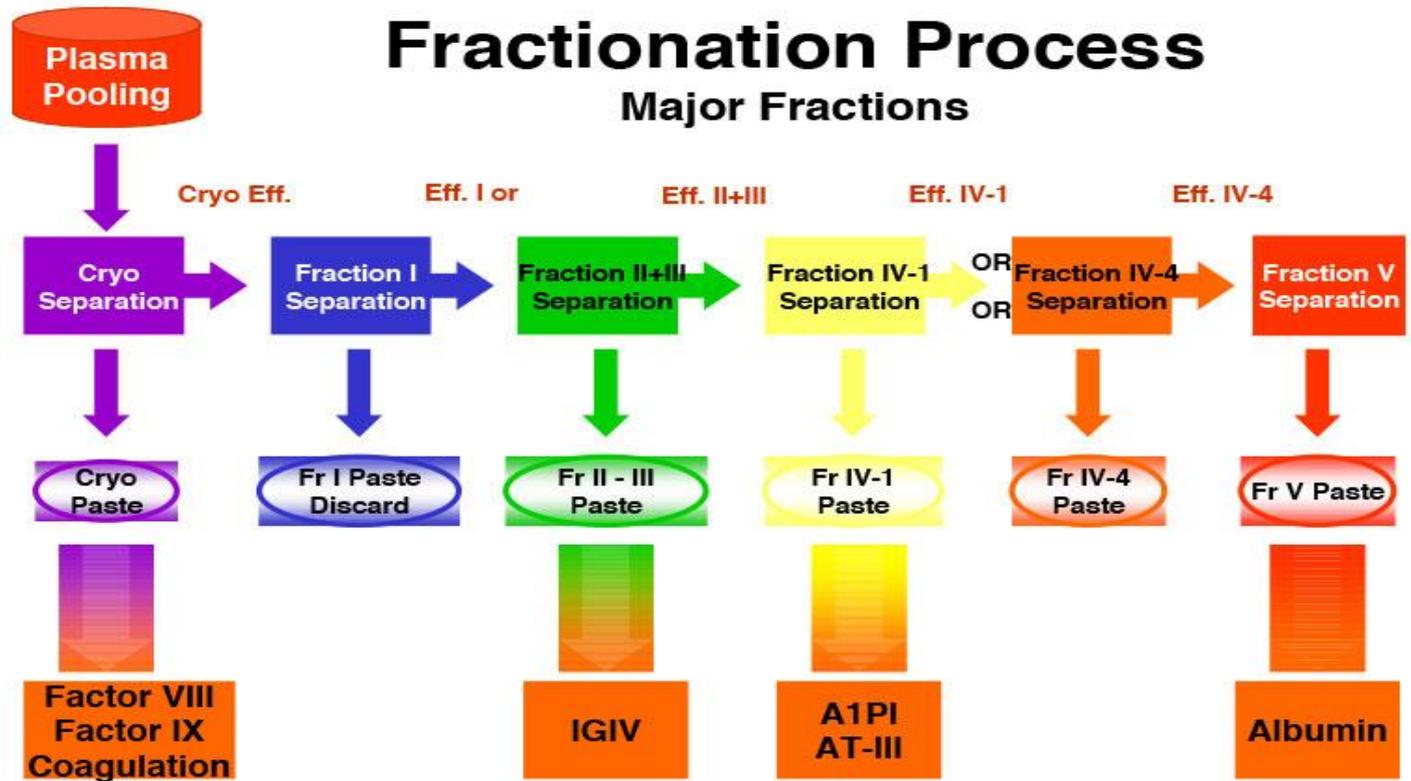
Корнилова О.Г.
главный эксперт лаборатории
иммуноглобулинов и препаратов крови
ИЦЭК МИБП

13 апреля 2017 г

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

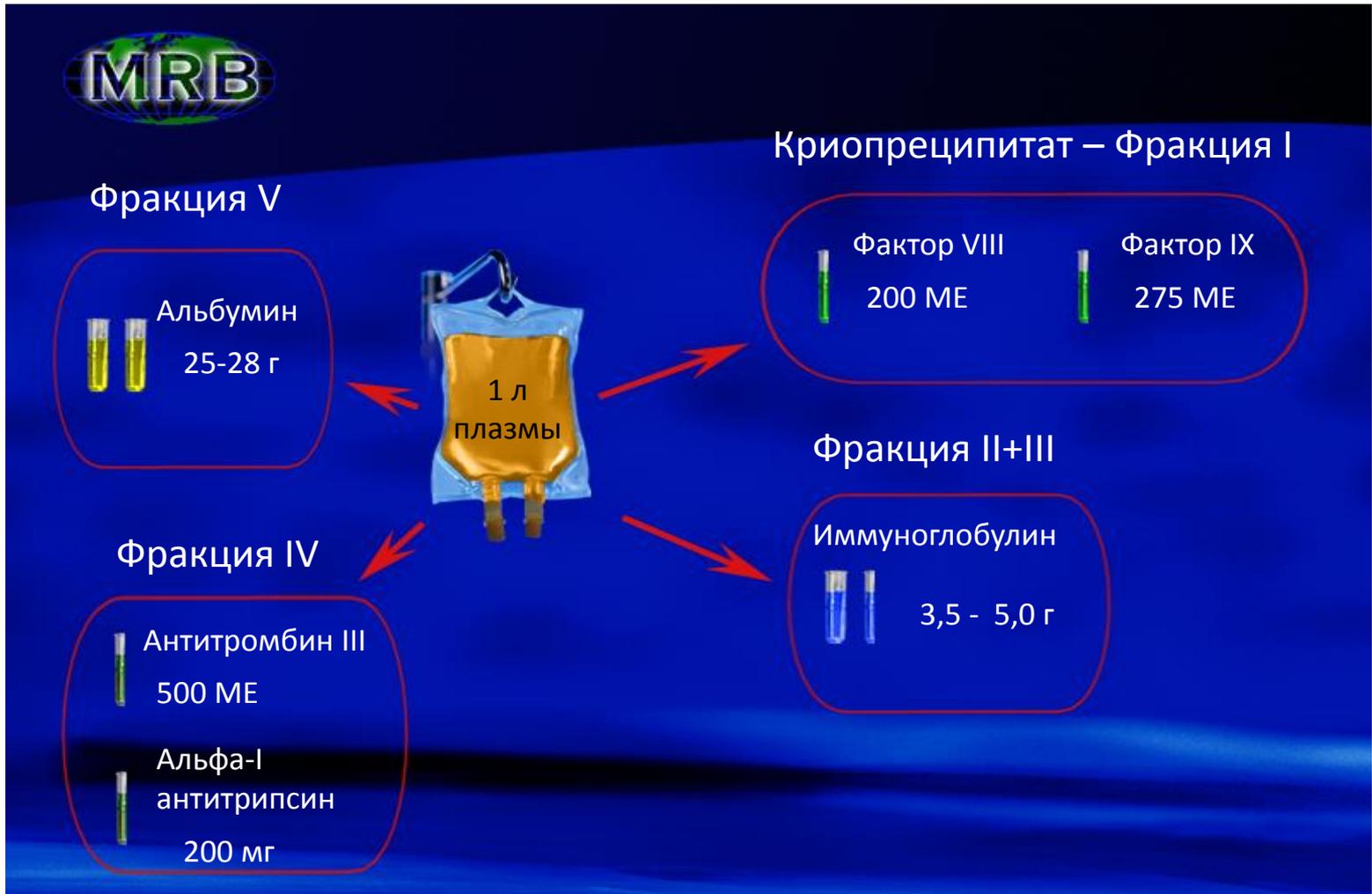


Процесс фракционирования плазмы крови человека





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



по данным www.marketingresearchbureau.com



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Специфическая безопасность препаратов крови человека

это характеристика препаратов, основанная на сравнительном анализе эффективности и риска причинения вреда здоровью, связанного с влиянием на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Система экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

Многофакторность

Баланс между
специфической
безопасностью и
эффективностью

Адекватность
методов

Стандартность
методов

Технологические
аспекты
фармацевтической
разработки



Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

- ***Принцип презумпции потенциальной опасности, связанной с негативным влиянием на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую.***

Экспертиза препаратов крови человека основывается на допущении того факта, что все препараты крови человека обладают тем или иным свойством, обуславливающим при введении пациенту развитие нежелательных реакций, связанных с влиянием на системы гемостаза, комплемента и/или калликреин-кининовую.

Наличие этих свойств связано с особенностями фармацевтической субстанции, невозможностью на этапах технологического процесса полностью исключить контаминацию готовой формы препарата остаточными количествами «нецелевых» белков плазмы крови, возможностью конформационных изменений «целевых» белков в процессе производства и/или хранения, а также нецелесообразностью в отношении некоторых свойств белков, например, иммуноглобулинов G, полностью исключать влияние на систему комплемента.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

- ***Принцип комплексности экспертной оценки.***

В ходе экспертизы оцениваются как технологические аспекты фармацевтической разработки, так и качество готовой формы с точки зрения обеспечения специфической безопасности препарата.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

- ***Принцип адекватности контроля специфической безопасности в соответствии с группировочной принадлежностью препарата.***

В ходе экспертизы оценивается обоснованность выбранных факторов потенциальной опасности, связанной с негативным влиянием на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую, и наличие соответствующих показателей качества в спецификации на препарат.



Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

• Принцип научной обоснованности и объективности оценки специфической безопасности препаратов крови.

Экспертная оценка учитывает:

- обоснованность регламентированного в нормативной документации предельного содержания «нецелевых» белков плазмы крови (например, гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина и т.д.) или конформационно измененных «целевых» белков (например, полимеров и агрегатов). Нормативные требования должны соответствовать российским (при наличии) или международным стандартам качества на соответствующие препараты;
- обоснованность использования методики определения, подтверждаемая материалами по её валидации или верификации;
- стандартизованность использованной методики определения, которая должна быть достигнута применением стандартных образцов различной квалификации.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

- ***Принцип соблюдения баланса между уровнем специфической безопасности препаратов крови человека с их терапевтической эффективностью.***

Экспертная оценка учитывает взаимосвязь между значениями критериев специфической безопасности препаратов крови человека и эффективностью препарата при клиническом применении.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Принципы экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

- ***Принцип законности заключения о специфической безопасности препарата.***

Экспертная оценка учитывает современные законодательные акты, государственные стандарты, научные разработки и международный опыт в области производства, контроля качества и применения препаратов крови человека.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

1) Технологические аспекты обеспечения специфической безопасности препаратов крови.

**Препараты
альбумина
человека**



обоснованность выбора стабилизатора, обеспечивающего стабильность мономерной формы молекулы альбумина



наличие адекватных этапов очистки фракции, обеспечивающего отсутствие в препарате фрагментов фактора Хагемана



обоснованность выбора материала первичной упаковки, не оказывающего влияние на активацию фрагментов фактора Хагемана



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

1) Технологические аспекты обеспечения специфической безопасности препаратов крови.

**Препараты
иммуноглобулинов
человека**



скрининг доноров по групповой и резус-принадлежности и формирование котловой загрузки с учетом максимального содержания гемагглютининов и анти-D антител



наличие адекватных этапов отделения криопреципитата и других коагулирующих факторов



наличие этапов обработки ферментами, октановой кислотой, хроматографической очистки



обоснованность выбора стабилизатора, обеспечивающего стабильность мономерной формы молекулы иммуноглобулина



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

1) Технологические аспекты обеспечения специфической безопасности препаратов крови.

**Препараты
факторов
свертывания крови
человека**



скрининг доноров по групповой и резус-принадлежности и формирование котловой загрузки с учетом максимального содержания гемагглютининов и анти-D антител (актуально для препаратов фактора свертывания крови VIII, фактора Виллебранда)



отделение нецелевых коагулирующих факторов свертывания крови



наличие нескольких этапов хроматографической очистки



оптимальное содержание антикоагулянтов на этапах производства



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

Препараты
альбумина
человека

содержание активатора
прекалликреина
не более 35 МЕ/мл

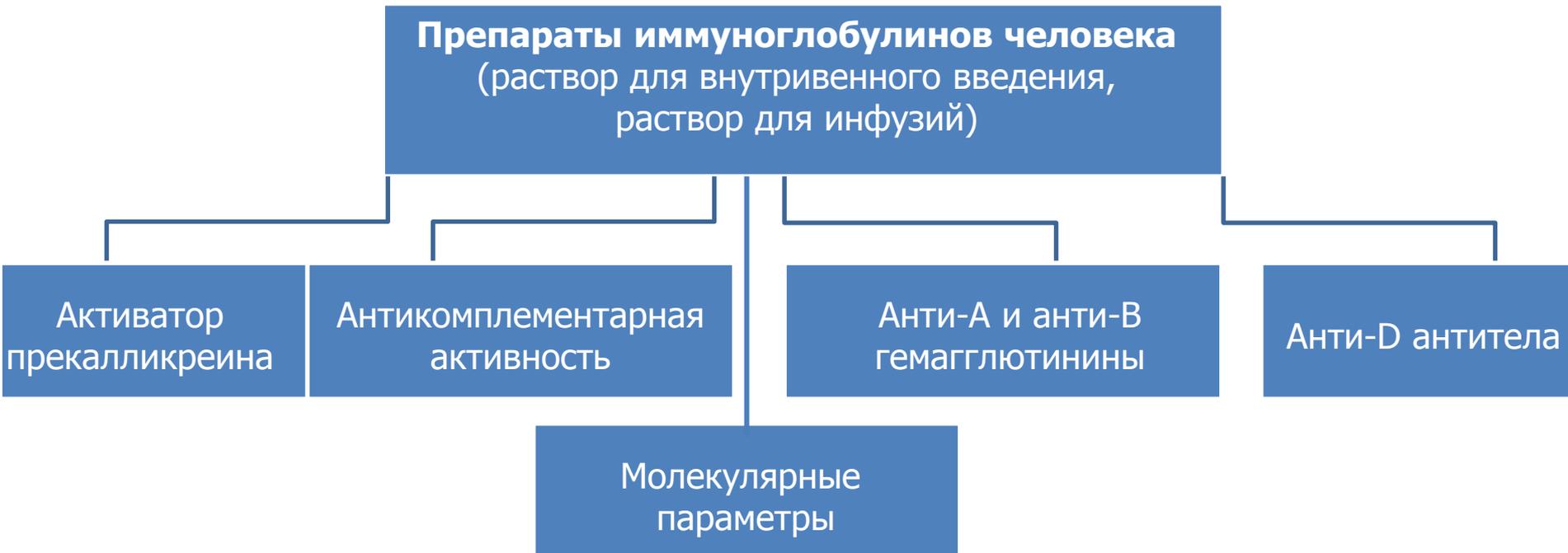
содержание полимеров
и агрегатов
не более 5,0 %.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата





Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека





Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

ОЦЕНКА ТРОМБОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА

максимальное количество тромбина в тесте генерации тромбина не более 350нМоль

период образования максимального количества тромбина не менее 19 мин

латентный период (лаг-фаза) генерации тромбина не менее 11 мин

активность фактора XIa не более 10 мМЕ/мл

активность факторов II, VII, IX, X и калликреина менее 50 мМЕ/мл

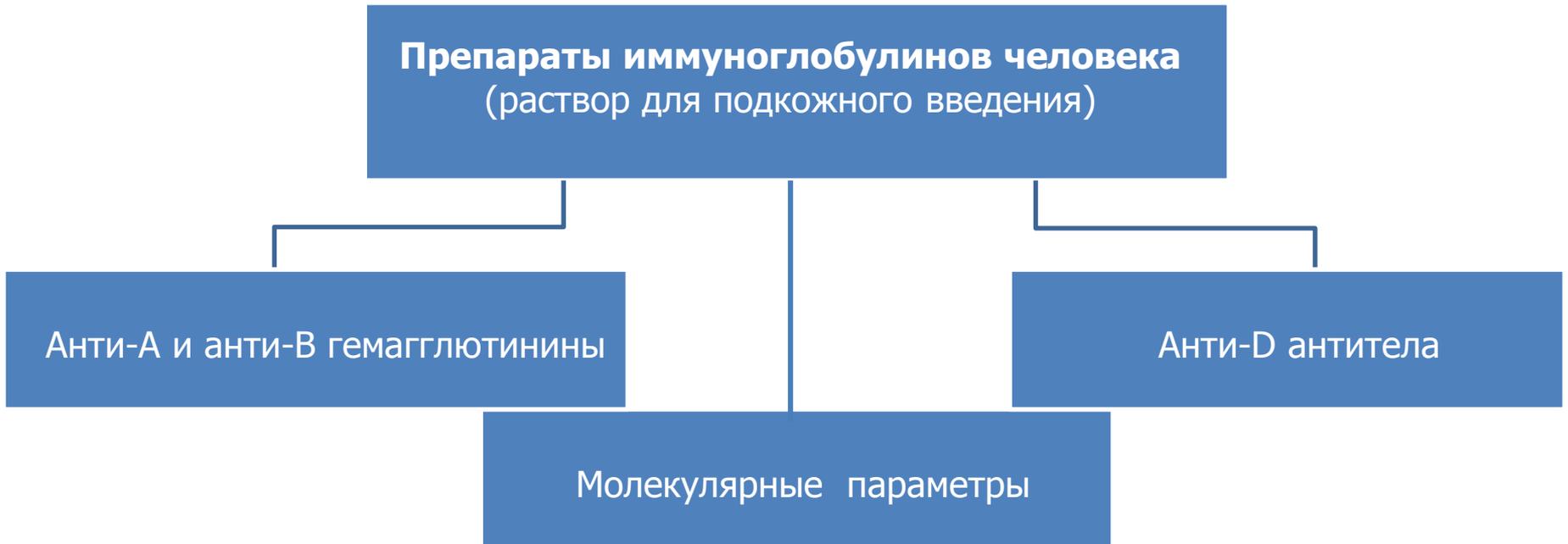
время образования сгустка в стандартной (нормальной) плазме человека должно быть более 150 сек



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата

Препараты фактора свертывания крови VIII человека
Препараты фактора Виллебранда человека

Анти-А и анти-В гемагглютинины



Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

Препараты фактора
свертывания крови
VIII человека
Препараты фактора
Виллебранда
человека



Агглютинация А и В эритроцитов
должна отсутствовать в разведении
1:64 препарата,
содержащего 3 МЕ/мл фактора VIII



Агглютинация А и В эритроцитов
должна отсутствовать в разведении
1:64 препарата,
содержащего 6 МЕ/мл фактора VIII



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата

Препараты фактора свертывания крови IX человека

Активированные факторы свертывания крови



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

Препараты фактора
свертывания крови IX
человека



Содержание
активированных факторов
свертывания крови - для
каждого из разведений
препарата (1:10, 1:100)
время свертывания должно
составлять не менее
150 секунд



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата

Препараты фактора свертывания крови VII человека

Гепарин
(для препаратов,
содержащих гепарин)

Тромбин

Активированные факторы
свертывания крови



Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

2) Показатели качества, характеризующие специфическую безопасность готовой формы препарата





Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Критерии экспертной оценки специфической безопасности препаратов крови человека

3) Методики определения показателей специфической безопасности препаратов крови, их валидация/верификация

должны соответствовать российским (при наличии) и международным стандартам качества





научный центр экспертизы средств медицинского применения

**Испытание на анти-D антитела в
лекарственных препаратах
иммуноглобулинов
человека**

ОФС.1.8.2.0004.15

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья определяет анти-D антитела в лекарственных препаратах человека. Анти-D антитела определяют «в плоскости» (Метод А) или в геле (Метод В)

Принцип метода состоит в том, что препарат анти-D антитела, являясь иммуноглобулином, вызывает агглютинацию D-положительных эритроцитов.

Проведение испытания

Содержание анти-D антител в препаратах определяют в папанизированных D-положительных эритроцитах (0). Предпочтительно использование эритроцитов фенотипа O. Также применение эритроцитов фенотипа A также применение эритроцитов фенотипа B недопустимо. Для контроля специфичности анализа эритроциты фенотипа Oг.

Допустимо применение как эритроцитов (при испытаниях методом А), так и стандартных эритроцитов, A и B). При определении содержания анти-D

**Определение анти-A и анти-B
гематоглобинов в лекарственных
препаратах иммуноглобулинов
человека**

ОФС.1.8.2.0005.15

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья определяет для определения в лекарственных препаратах иммуноглобулинов

Метод непрямого гематоглобин-гелевый метод (Метод В) основаны в препарате анти-A и анти-B гематоглобина класса Ig G, вызывают сенсибилизацию антиглобулиновой сыворотки в соли вызывает агглютинацию сенсибилизированных эритроцитов. Метод позволяет визуализировать результат реакции.

Проведение испытания

Содержание гематоглобина в эритроцитах человека групп крови резус-отрицательный. Допустимо в суспензии (при использовании метода «в плоскости») (Метод А), так и стандартных групп крови (при использовании метода В).

При определении содержания гематоглобина в суспензии эритроцитов используют 5% суспензию эритроцитов.

**Определение молекулярных
параметров иммуноглобулинов
методом ВЭЖХ**

ОФС.1.8.2.0006.15

Настоящая общая фармакопейная статья определяет для определения молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ. Механизм процесса жидкостной хроматографии заключается в распределении молекул иммуноглобулинов молекулярными массами. Основные параметры указаны в ОФС «ВЭЖХ».

Метод эксклюзионной хроматографии вводится взамен метода жидкостной хроматографии.

Метод эксклюзионной хроматографии

Процесс эксклюзионной ВЭЖХ называется гель-фильтрационным, в котором происходит распределение молекул иммуноглобулинов в зависимости от их молекулярных масс. Метод позволяет быстро и полно разделять смеси молекул иммуноглобулинов в диапазоне молекулярных масс от 10⁴ до 10⁶ Да. Метод эксклюзионной жидкостной ВЭЖХ позволяет проводить разделение молекул иммуноглобулинов в зависимости от их молекулярных масс при давлении (до 400 бар) и мелкозернистых сорбентах. Метод позволяет быстро и полно разделять смеси молекул иммуноглобулинов.

**Определение антикомplementарной
активности лекарственных
препаратов иммуноглобулинов
человека для внутривенного введения**

ОФС.1.8.2.0007.15

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод определения антикомplementарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения.

Метод определения антикомplementарной активности (АКА) в препаратах иммуноглобулинов человека основан на способности высокомолекулярных и денатурированных белков (агрегатов) связывать комплемент в отсутствие комплексов антиген-антитело и, таким образом, препятствовать лизису сенсибилизированных эритроцитов. Количество высокомолекулярных и денатурированных белков (агрегатов), обладающих антикомplementарной активностью, в препаратах иммуноглобулинов человека для внутривенного введения должно быть минимальным.

Антикомplementарную активность испытуемого препарата иммуноглобулинов (в процентах) выражают как расход комплемента в испытуемом образце по отношению к контрольному комплементу, принятому за 100%. Допустимый предел связывания комплемента – не более 50% (т.е. не более 1 СН₅₀/мг белка).

Методика определения

Для определения антикомplementарной активности иммуноглобулина человека для внутривенного введения берут фиксированное количество испытуемого образца (10 мг иммуноглобулина в объеме 0,2 мл 5% раствора)



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения