



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

**ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

На № 30 АВГ 2017 № 20-0/102-6071
от _____

Евразийская экономическая комиссия

Члену коллегии (Министру)
по вопросам технического регулирования

В.Н. Корешкову

Смоленский бульвар, д. 3/5,
стр. 1, г. Москва, 119121

Минздрав России



2006071 30.08.17

Уважаемый Валерий Николаевич!

Министерство здравоохранения Российской Федерации в соответствии с пунктом 54 Перечня проектов документов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, планируемых к разработке в 2016-2018 годах, утвержденного Вами 21.07.2016, направляет первую редакцию проекта Руководства по оценке качества лекарственных препаратов на основе плазмы крови человека.

Приложение: на 36 л. в 1 экз.

С уважением

И.Н. Каграманян

**РУКОВОДСТВО
ПО ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА**

Настоящее руководство содержит правила и рекомендации по отбору и тестированию исходного материала, производству и контролю качества лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека. В руководстве отдельно рассматриваются общие меры по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.

1. Введение (справочные сведения)

Плазма крови человека является источником белков, которые в результате промышленного выделения и очистки и/или включения в состав лекарственных средств приобретают терапевтический потенциал. Лекарственные препараты из плазмы крови человека широко используются в клинической практике, входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, но объем их производства ограничен количеством доноров плазмы крови. С целью максимально рационального использования донорской крови/плазмы крови производители препаратов могут осуществлять обмен промежуточными продуктами или использовать нестандартные процессы производства.

Несмотря на то, что уже в начале XX века переливание цельной крови широко использовали в терапевтических целях, возможность применения лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека, появилась только в 1940-ых годах после внедрения технологии фракционирования плазмы, изобретенной Коном и коллегами.

Современные достижения в области выделения и очистки белков плазмы крови человека позволили получить широкий спектр лекарственных препаратов крови, применяемых в различных областях практической медицины.

Неоспоримо, что лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови человека потенциально опасны в связи с высоким риском контаминации вирусами, передающимися через донорскую кровь. Поскольку для производства препаратов крови используется пул плазмы крови, полученный от большого количества доноров, даже одна донация крови (плазмы), содержащая вирусы может стать источником контаминации производственной серии препарата и инфицирования значительного количества пациентов после ее введения.

Признание в середине 1980-ых годов того факта, что лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови, в особенности препараты концентратов факторов свертывания стали источником заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ранее «гепатит не А не В»), привело к значительным изменениям процесса производства и включению в него специальных этапов инактивации или элиминации вышеуказанных и других вирусов, передающихся через кровь. В 1990-ых и в начале 2000-ых годов в некоторых препаратах, получаемых из плазмы крови, были обнаружены безоболочечные вирусы. Поэтому проводимые в последнее время исследования по усовершенствованию технологического процесса

направлены на разработку методов удаления безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус В19.

Меры, предпринимаемые для обеспечения вирусной безопасности препаратов из плазмы крови человека, включают отбор доноров, тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы крови на содержание маркеров известных вирусных инфекций и включение стадий инактивации и/или элиминации вирусов с обязательным проведением их валидации.

Меры по обеспечению вирусной безопасности плазмы крови человека непрерывно совершенствуются посредством использования более современных тест-систем для серологической диагностики и технологии амплификации нуклеиновых кислот в испытаниях на обнаружение вирусных ДНК и РНК, что способствует сокращению «периода серологического окна», в течение которого невозможно выявить инфекционный донорский материал. Оптимизируются профилактические мероприятия, способствующие минимизации риска передачи прионной инфекции, например, возбудителей губчатой энцефалопатии через лекарственные средства, получаемые из плазмы крови.

Настоящее руководство распространяется на:

- лекарственные средства, содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека
- новые разрабатываемые лекарственные средства, содержащие в качестве действующих веществ белки, полученные из плазмы крови человека
- белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в составе лекарственных средств, в том числе новых разрабатываемых
- белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в изделиях медицинского назначения

Согласно Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее — Правила), лекарственные препараты из плазмы крови человека представляют собой выделенные промышленным способом белки плазмы крови человека, например, альбумин, факторы свертывания крови и иммуноглобулины. Кроме того, фармацевтическое законодательство распространяется и на плазму крови, вирусинактивированную методом «растворитель-детергент».

Некоторые главы настоящего руководства могут также распространяться на действующие вещества, выделяемые из клеточных компонентов крови, например, гемоглобин.

Положения настоящего руководства не распространяются на цельную кровь и компоненты крови, а так же лекарственные средства, производимые в непромышленном масштабе для отдельных пациентов в соответствии

медицинским назначением, однако многие главы настоящего документа, могут быть применимы к ним.

Настоящее руководство связано с требованиями, предусмотренными фармацевтическим правом Евразийского экономического союза (далее — Союз), а также законодательством государств-членов в области донорства крови и ее компонентов, направленными на обеспечение выполнения минимальных стандартов качества и безопасности крови и компонентов крови в государствах-членах Союза. Эти требования также распространяются, если применимо, на кровь/плазму и лекарственные препараты, полученные из плазмы, импортируемые из третьих стран.

Более того, законодательным требованием является подтверждение производителем постоянства качества серий лекарственного препарата, полученного из плазмы, перед выведением их на рынок.

Помимо этого, необходимо продемонстрировать отсутствие в препарате возможных вирусных контаминантов в той степени, в которой это позволяют сделать современные технологии.

Стандарты Фармакопеи Союза в отношении лекарственных препаратов, полученных из плазмы, приведены в статье «Плазма человека для фракционирования» и частных статьях на лекарственные препараты

Уполномоченный орган страны обращения лекарственного препарата крови вправе потребовать у держателя регистрационного удостоверения образцы нерасфасованного лекарственного препарата или образцы серии готового лекарственного препарата для проведения испытаний в государственной лаборатории перед выпуском препарата в обращение.

2. Исходный материал

Отбор и тестирование исходного материала являются основными факторами обеспечения качества биологических препаратов. Меры по снижению рисков заражения инфекциями, передающимися через кровь, через лекарственные препараты, полученные из плазмы крови человека, включают тщательный контроль исходного материала.

Исходным материалом для фракционирования является плазма, полученная из цельной крови доноров методами центрифугирования и афереза. Вся информация об исходном материале должна быть указана в основном досье плазмы, составленном в соответствии с правилами Приложения № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови».

Качество плазмы должно соответствовать требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза.

Если ДРУ принимает решение не пользоваться процедурами сертификации МФП, эти сведения также допускается представить в разделе 3.2.S Модуля 3 документации на лекарственный препарат. МФП и документацию о плазме в разделе 3.2.S Модуля необходимо на ежегодно обновлять и вновь подавать на утверждение. Возможно использование нескольких МФП, что должно быть четко отражено в досье.

Иммунизация доноров с целью получения плазмы крови для производства препаратов специфических иммуноглобулинов должна проводиться в соответствии с требованиями соответствующей Фармакопеи Союза. Необходимо представлять в составе регистрационного досье на препарат (раздел 3.2.S), а не в основном досье на плазму подробную информацию об исходном материале, используемой схеме иммунизации доноров, результатах тестирования доноров эритроцитов и др.

2.1 Факторы риска

Кровь доноров является источником получения плазмы человека для фракционирования, используемой для производства лекарственных препаратов крови человека. Однако, не все возбудители инфекций, которые могут присутствовать в донорской крови, представляют потенциальную опасность контаминации препаратов, получаемых из нее.

Основными контаминантами, ассоциированными с лекарственными препаратами крови человека являются такие гемотрансмиссивные вирусы как, вирусы гепатита В, С, А, вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, парвовирус В19 или любые другие новые вирусы и прочие агенты, такие как ВБКА. Во многих случаях эти вирусы могут приводить к персистирующей или латентной инфекции.

В редких случаях лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови человека, могут стать источником инфицирования даже при условии проведения тщательного контроля исходного материала с использованием современных методов тестирования.

Следует обязательно контролировать сохранность целостности и биологической активности препаратов иммуноглобулинов и факторов свертывания в ходе производственного процесса, с целью недопущения появления тромбогенных и иммуногенных веществ

2.2 Отбор доноров и тестирование исходных материалов

Отбор доноров и тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы крови человека являются важными мерами по обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови.

Критерии отбора и отстранения доноров крови/плазмы крови человека должны согласовываться с требованиями действующих нормативных правовых актов. Данные требования могут распространяться, при необходимости, на плазму крови человека, импортируемую из других стран. Дополнительные требования представлены в основном досье на плазму крови (см. Приложения № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови»).

2.2.1 Тестирование

Каждая индивидуальная донация плазмы, а также пулы плазмы крови должны быть протестированы в соответствии с требованиями статьи «Плазма человека для фракционирования» Фармакопеи Союза.

Проведение дополнительных испытаний и разработка отдельных спецификаций необходимы для пулов плазмы, используемых для производства определенных препаратов, например, вирусинактивированной плазмы и препаратов антирезусного иммуноглобулина. Если в производстве антирезусного иммуноглобулина используется нормальный иммуноглобулин для внутримышечного/внутривенного введения и/или альбумин, пулы плазмы крови человека, из которых их получают, должны отвечать требованиям соответствующих нормативных документов на антирезусный иммуноглобулин. Соответствующие фармакопейные статьи регламентируют проведение испытаний на отсутствие содержания поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к ВИЧ, РНК вируса гепатита С для каждого пула плазмы человека для фракционирования и дополнительных испытаний на содержание ДНК парвовируса В19 для определенных препаратов (вирус-инактивированных пулов плазмы и антирезусных иммуноглобулинов), а также испытаний на отсутствие содержания РНК вируса гепатита А для вирусинактивированных пулов плазмы. Информация о валидации всех методов испытаний указана в Приложении № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови». Известны случаи передачи парвовируса В19 через плазму крови, обработанную растворителем-детергентом и такие лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови, как факторы свертывания, препараты фибринового клея.

Высокое содержание парвовируса В19 в плазме крови доноров выявляется довольно часто и может привести к формированию пулов плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 более чем 10^8 МЕ на 1 мл.

Тестирование исходного материала с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет существенно сократить контаминацию производственных пулов плазмы и в дальнейшем снизить риск передачи инфекции при применении лекарственных препаратов из плазмы крови человека. Поэтому добровольная инициатива тестирования пулов плазмы на содержание ДНК парвовируса В19 приветствуется. Предельный уровень контаминации пулов плазмы крови зависит от возможности сокращения количества парвовируса В19 в ходе процесса производства конкретного препарата. В соответствии с главой 9 настоящего руководства следует проводить оценку риска, позволяющую обосновать безопасность препарата в отношении данной инфекции.

2.3 Прослеживаемость

Должна быть обеспечена прослеживаемость донора, заготовленных от него индивидуальных донаций, образцов крови, взятых для лабораторных исследований, которая достигается посредством идентификации объектов на всех этапах от регистрации донора до конечного использования, заготовленной от него индивидуальной донации плазмы крови, включая утилизацию в соответствии с положениями национального

законодательства государств-членов и Приложением 14 к Правилам надлежащей производственной практики Союза (далее — Правила GMP). Обязательно необходимо регистрировать наименование и номер серии препарата при каждом введении его пациенту в соответствии с Приложением № «Руководство по подготовке текста предупреждающей информации о риске передачи инфекционных заболеваний в общей характеристике и инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (листке-вкладыше) на основе плазмы крови человека.

Данные, подтверждающие наличие прослеживаемости, необходимо хранить в течение минимум 30 лет от даты получения индивидуальной донации плазмы крови донора, если иное не установлено законодательством государств-членов в соответствии с Правилами GMP Союза.

Эти меры необходимы для того, чтобы держатель регистрационного удостоверения на препарат или производитель, который использует серию лекарственного препарата из плазмы крови человека для производства в качестве компонента другого лекарственного средства, а также компетентный орган были проинформированы о возможных рисках для безопасности, требующих принятия мер в отношении данного препарата.

2.4. Меры, принимаемые на основе информации о рисках для безопасности, и ретроспективные исследования

Должна быть организована информационная система, содержащая сведения о рисках для безопасности, которая включала бы описание мер по составлению отчетов о нежелательных реакциях¹ и явлениях².

Способы управления подобной информацией, которая может повлиять на качество и безопасность крови и компонентов крови, в том числе информация о любых серьезных нежелательных реакциях, связанных с донорским образцом, которая ставит под сомнение другие компоненты, полученные от того же донора, должны соответствовать правилам, предусмотренным Правилами GMP Союза, включая Приложение 14 в действующей редакции, с учетом положений национального законодательства государств-членов, а также Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза. Способы управления и обмена информацией о

¹ серьезная нежелательная реакция - нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации донора или пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний. Любая непреднамеренная подозреваемая передача через препарат крови инфекционного агента также считается серьезной нежелательной реакцией.

² серьезное нежелательное явление — любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья донора или пациента, связанное со сбором, тестированием, обработкой, хранением, распространением крови и компонентов крови, которое может привести к смерти или состояниям, опасным для жизни, инвалидизирующим или вызывающим потерю трудоспособности, или приводить к госпитализации или продлевать период госпитализации или приводить к развитию осложнений.

рисках для безопасности, используемые учреждением по сбору крови/плазмы крови, держателем основного досье на плазму (при наличии) и производителем/учреждением, осуществляющим фракционирование, должны быть описаны в стандартных операционных процедурах (СОП). СОП должны утверждаться учреждением(ями) по сбору крови/плазмы крови, держателем основного досье на плазму (при наличии) и производителем(ями) лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови, и быть письменно согласованы всеми сторонами. Если надежность учреждения/центра по сбору крови или качество и безопасность плазмы крови вызывают сомнения, держатель основного досье на плазму должен уведомить об этом регуляторный орган.

После получения информации о рисках для безопасности, касающейся собранного донорского материала³, учреждение по сбору крови должно незамедлительно сообщить производителям лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови, на которые распространяются данные риски, следующую информацию:

- 1) о выявлении донора, состояние здоровья, которого не соответствует установленным требованиям для обеспечения безопасности и/или качества плазмы крови.
- 2) о получении положительных результатов тестирования донора на какой-либо из вирусных маркеров при повторном сборе материала от донора, чьи результаты тестирования на вирусные маркеры прежде были отрицательными⁴.
- 3) о выявлении факта проведения тестирования на вирусные маркеры не в соответствии с процедурами, согласованными между производителем/держателем основного досье на плазму (при наличии) и учреждением по сбору крови.
- 4) о выявлении у донора симптомов инфекционного заболевания, вызываемого возбудителем, который потенциально может передаваться через лекарственные препараты, получаемые из плазмы крови (вирусы гепатита А, В, С, другие вирусы гепатита, ВИЧ 1 и 2 и другие известные на сегодняшний день возбудители инфекций).

³ При наличии прослеживаемых данных о препарате, информация должна передаваться заинтересованным сторонам вне зависимости от периода времени, который прошел с момента сбора донорского материала до получения информации о рисках для безопасности. Любые случаи невыполнения данного требования должны быть указаны и надлежащим образом обоснованы.

⁴ Уведомление о подобных случаях должно проводиться сразу после получения повторных положительных результатов тестирования и прежде чем будет выполнено подтверждающее тестирование, если только утвержденные процедуры не оговаривают получение результатов подтверждающего тестирования в течение 5 рабочих дней. Период времени между сбором донорского материала и проведением тестирования следует минимизировать, чтобы повысить вероятность обнаружения сероконверсии до начала обработки предыдущих донорских образцов, находящихся на карантинном хранении.

- 5) о выявлении случая развития у реципиента после трансфузии крови или лабильного компонента крови, инфекционного заболевания, установленной причиной которого является, инфекция, переданная через кровь донора.
- 6) В случаях, описанных в пп. 2), 4), 5), по инициативе учреждения по сбору крови индивидуальная донация крови донора должна быть извлечена с карантинного хранения.

Ретроспективное исследование включает прослеживание предыдущих донорских образцов и тестирование любых сохраненных образцов, которые были получены в течение, как минимум, в течение 6 месяцев до получения отрицательных результатов тестирования донорского материала. Любое отклонение от периода (6 месяцев), охватываемого ретроспективным исследованием, должно быть указано и надлежащим образом обосновано.

Период времени в течение, которого следует проводить ретроспективное исследование, должен быть равен, как минимум, максимальному «периоду серологического окна», зависящему от метода тестирования. Необходимо принимать во внимание следующие факторы:

1) индивидуальные донации плазмы донора, которые еще не успели передать в производство, должны быть идентифицированы, а их передача в производство должна быть приостановлена до окончания периода расследования. В этом случае целесообразно помещать образцы плазмы на карантинное хранение (например, в течение 60 дней).

2) в случае если плазма донора уже была передана на фракционирование, следует немедленно проанализировать, компрометирует ли полученная информация безопасность серий препарата и требует ли изъятия их из обращения. При анализе информации должны учитываться такие критерии, как вид инфекции, тип сероконверсии, результаты повторного тестирования донорского образца, по возможности с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот, чувствительность тестов (используемых для проверки отдельных донорских образцов, мини-пулов и пулов плазмы для фракционирования), размер пула, общая информация обо всех образцах, охватываемых ретроспективным исследованием, которые могут входить в состав определенной серии, группа препарата, метод его производства и возможность инактивации/удаления вируса в процессе производства. 3) должна быть утверждена система идентификации инфицированных образцов донорской плазмы, которые вошли в состав каждого пула плазмы крови, информация о них должна храниться вместе с документацией на серию контаминированного готового препарата и документацией на соответствующий пул (пулы) плазмы крови для фракционирования для того, чтобы обеспечить быстрый доступ к информации для уполномоченного(ых) лица (лиц), отвечающих за выпуск промежуточных продуктов или готовых препаратов.

Если установлено, что образец донорской плазмы, который вошел в производственный пул, был заражен вирусом ВИЧ или вирусами гепатита А, В или С или возбудителем ВБКЯ, то информация должна также быть

представлена в соответствующий уполномоченный орган вместе с данными об оценке рисков и заключением производителя о возможности использования инфицированного пула плазмы для производства препаратов или необходимости изъятия серии препарата(ов) из обращения. Система обмена информацией между учреждением по сбору крови/плазмы крови и производителем/учреждением, осуществляющим фракционирование, должна включать информацию о любом доноре, у которого обнаружена болезнь БКЯ или ВБКЯ. Об этом необходимо сообщить соответствующему(им) уполномоченному(ым) органу(ам) по лекарственным препаратам вместе с заключением проведенной производителем оценки рисков о возможности продолжения производства из пораженного пула или необходимости изъятия серий препарата(ов).

3. Производство

Производство лекарственных препаратов из плазмы крови человека должно основываться на тщательно организованной стратегии промышленного выделения белков плазмы крови человека, обладающих терапевтическим потенциалом.

Технологический процесс производства лекарственного препарата крови должен быть тщательно документирован (исходный материал, промежуточные продукты, критические стадии производства и др.).

Согласно подпункту «в» пункта 3.2.S.2. «Процесс производства активной фармацевтической субстанции» раздела 3 части I Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, условия производства действующих веществ биологических препаратов приемлемы: «если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и (или) инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано».

3.1 Риск контаминации в процессе производства

В процессе производства лекарственных препаратов из плазмы крови человека потенциальная опасность может быть обусловлена:

- микробной контаминацией, которая может привести к накоплению пирогенных веществ;
- контаминацией вирусами или другими чужеродными агентами в случае использования в процессе производства реактивов, реагентов, материалов или др., которые могут стать источником контаминации (например, ферментов, выделяемых из экстрактов тканей, или моноклональных антител, используемых в аффинной хроматографии);
- контаминацией нежелательными примесями, присутствие которых может вызвать нежелательные реакции при введении пациенту;

такие нежелательные примеси могут образоваться при использовании для промышленного выделения белков плазмы крови человека метода, приводящего к появлению модифицированных белков, аутоантител, высвобождению биологически активных веществ плазмы крови, активации факторов свертывания крови и возникновению тромбогенного потенциала. Риск появления нежелательных примесей особенно высок на стадиях вирусной инактивации/элиминации, обязательно включаемых в производственный процесс. Поэтому, наряду с проведением процедур валидации включенных стадий необходимо обязательно представлять доказательства сохранности биологической активности выделяемой фракции плазмы крови человека.

3.2 Пулы плазмы

Объединение индивидуальных донаций плазмы крови доноров в пулы плазмы – первый этап производства лекарственных препаратов крови человека.

Образцы каждого пула плазмы крови должны храниться, как минимум, в течение года после окончания срока годности готового препарата с наибольшим сроком годности. В части 3.2.S досье лекарственного препарата или посредством ссылки на основное досье плазмы (если применимо) необходимо дать описание всех значимых процедур приготовления и отбора образцов пулов плазмы, в соответствии с правилами Приложения № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови». В досье лекарственного препарата необходимо привести все спецификации пула(ов) плазмы.

Допустима ссылка на основное досье плазмы в части описания и испытания пула плазмы на вирусные маркеры, которые должны проводиться в соответствии с применимыми статьями Фармакопеи Союза и правилами Приложения № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови»

В соответствующих случаях необходимо подтвердить соответствие пула плазмы всем производственным требованиям применимых статей Фармакопеи Союза.

3.3 Промежуточные продукты

Фракции плазмы крови человека, выделяемые на разных стадиях фракционирования – промежуточные фракции плазмы или промежуточные продукты, из которых после определенных технологических этапов производства получают нерасфасованный продукт или готовый лекарственный препарат.

Промежуточные продукты, получаемые на стадиях производства факторов свертывания, альбумина, иммуноглобулинов, например,

криопреципитат, фракции I, II, III, IV, V могут быть выделены и храниться непосредственно производителем или могут быть получены по контрактному фракционированию с другим производителем.

Отбор и тестирование исходных материалов, используемых для производства промежуточных фракций плазмы, являются важными факторами обеспечения их качества.

В мастер-файле плазмы или в части 3.2.S досье необходимо представить сведения об алгоритме пулирования и тестирования пулов плазмы в соответствии с правилами Приложения № «Руководство для подготовки мастер-файла (PMF) препаратов из плазмы крови».

В случае контрактного фракционирования, когда промежуточный(ые) продукт(ы) передаются от их поставщика производителю готового лекарственного препарата крови информация о тестировании, пулировании, организации прослеживаемости, процессе производства, хранении, условиях транспортирования промежуточного (ых) продукта(ов) должна быть передана производителю лекарственного препарата крови.

Владелец регистрационного удостоверения/заявитель несет основную ответственность за качество и безопасность лекарственных средств, получаемых из промежуточного(ых) продукта(ов).

Промежуточный(ые) продукт(ы) могут быть получены с использованием производственного процесса, отличающегося от валидированного производственного процесса, используемого производителем готовых лекарственных препаратов крови. В этом случае производитель, передающий промежуточный(ые) продукт(ы) для получения готовых лекарственных форм препаратов крови должен подробно описать дополнительные этапы очистки/экстракции, производственные условия, промежуточные продукты, материалы и оборудование, и подвергнуть все технологические этапы производства процедуре валидации с документальным представлением доказательств безопасности каждой стадии, в том числе вирусной и подтверждающих качество готового препарата.

Периоды хранения промежуточных продуктов устанавливаются и обосновываются с учетом данных о стабильности. При выпуске готового препарата, в процессе производства которого использовался находившийся на хранении промежуточный продукт, производитель готового препарата должен гарантировать, что на момент выпуска препарат отвечает действующим требованиям в отношении риска передачи инфекционных вирусов. Промежуточные продукты, выделенные из плазмы или цельной крови, протестированной на содержание маркеров вирусных инфекций не современным (устаревшим) методом могут использоваться только при условии выполнения оценки риска и проведения дополнительного тестирования производственных пулов надлежащим методом.

3.4 Процесс производства

Организация производства лекарственных препаратов из плазмы крови человека – важная составляющая обеспечения их качества, эффективности и безопасности. Выбор стратегии производственного процесса зависит от вида белка плазмы крови человека, выделяемого промышленным способом, и может отличаться у разных производителей. Стандартный производственный процесс состоит из стадий фракционирования/ очистки, которые могут вносить свой вклад и в инактивацию и/или элиминацию потенциальных контаминантов. Процесс производства лекарственных препаратов из плазмы крови человека должен обязательно включать не менее двух ортогональных стадий инактивации и/или элиминации вирусов.

Осуществление комплекса мер по отбору доноров и тестированию исходного материала недостаточно для достижения полной гарантии вирусной безопасности лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека. Необходимо оценить вклад производственного процесса в обеспечение вирусной безопасности получаемых препаратов, путем анализа его возможности инактивировать и/или элиминировать вирусы. Это подразумевает анализ достигаемого сокращения титра вируса, скорости инактивации и формы кривой инактивации, а также устойчивости этапа по отношению к переменным параметрам процесса и избирательности процедуры инактивации/элиминации в отношении определенного вида вируса.

Пригодность различных материалов и процедур, используемых в производстве, а также выбранные условия, параметры и пределы эксплуатации необходимо валидировать с помощью правильно спланированных и интерпретированных исследований.

3.4.1 Методы фракционирования/очистки

3.4.1.1 Методы преципитации

Физические методы

Криопреципитация плазмы крови – начальный этап получения препаратов концентрата фактора свертывания крови VIII, а также фактора Фон Виллебранда и фибриногена. Для дальнейшего концентрирования белковой фракции фактора свертывания крови VIII используют последовательные стадии преципитации, адсорбции с параллельным выделением фракций других факторов свертывания и проведением стадий инактивации и/или элиминации вирусов.

Криосупернатантная плазма используется для получения фракций других факторов свертывания крови методами адсорбции/элюции или хроматографическими методами и для выделения фракций иммуноглобулина и альбумина.

Физико-химические методы

Метод фракционирования плазмы крови этанолом при низких температурах по Кону - наиболее часто используемый физико-химический метод разделения фракций иммуноглобулина и альбумина.

Фракционирование – многостадийный технологический процесс, надлежащее соблюдение которого на всех этапах является гарантией качества получаемых препаратов; некоторые из этапов могут также способствовать эффективному сокращению потенциальных вирус-контаминантов (см. раздел 7.2 ниже).

Необходимо иметь подробные спецификации с указанием точной концентрации этанола, используемого для осаждения, концентрации белка в промежуточных продуктах, температуры, рН и ионной силы растворов, времени обработки, а также данные о пределах допускаемой погрешности и методах контроля всего вышеизложенного. Включение в технологический процесс других преципитантов, таких как этилакридин-лактат, каприловая (октановая) кислота, метанол, сульфат аммония, полиэтиленгликоль, катионные детергенты в комбинации с другими методами очистки также требует представления спецификаций (например, известно, что использование некоторых из перечисленных химических веществ, например, каприловой (октановой) кислоты, может внести вклад в обеспечение вирусной безопасности, тогда как информация о влиянии других веществ отсутствует).

3.4.1.2 Хроматографические методы

Хроматографические методы выделения фракций плазмы крови часто используются при производстве лекарственных препаратов из плазмы крови человека.

Вид и получаемый объем белковой фракции, выделяемой из плазмы крови, зависит от качества и типа используемого сорбента для хроматографии и таких факторов как емкость колонки, селективность и эффективность хроматографической системы, ионной силы и значения рН буферных растворов, скорости потока, времени удерживания и температуры процесса. Выбор хроматографического метода должен основываться на данных, полученных в исследованиях по разработке процесса. Следует указать все необходимые спецификации и принятые пределы эксплуатации, а также документировать данные о контроле.

Необходимо также описать условия хранения колонок, консервации и элюирования консервантов, очистки и методы регенерации. Необходимо представить данные об использованных процедурах отстаивания и стерилизации, диа- и ультрафильтрации.

3.4.1.3 Рассмотрение других аспектов

С целью минимизации содержания активированных факторов свертывания крови в процессе производства препаратов факторов свертывания крови могут использоваться антикоагулянты (например, антитромбин и гепарин). Информация о вносимых компонентах (материалах (реагентах), их характеристиках, остаточном содержании в готовом препарате должна быть подробно описана в соответствующих документах.

Такие материалы, как уголь, бентонит и коллоидный диоксид кремния иногда используются для очистки субстанции от различных примесей, например, пигментов, липопротеинов и т.д. Необходимо предоставить подробную информацию об используемых материалах, способах их удалении и других производственных факторах.

3.4.2 Процедуры инактивации/элиминации вируса

Включение процедур инактивации и/или элиминации вирусов является обязательным технологическим этапом промышленного выделения белков плазмы крови человека. Выбранные процедуры инактивации/элиминации вирусов, все параметры и условия их проведения, предпринимаемые меры внутрипроизводственного контроля, должны быть обоснованы и документированы. Необходимо тщательно валидировать каждый этап инактивации/элиминации вируса, при этом процедура валидации должна моделировать «наихудшие возможные условия». Следует представить доказательство сохранности целостности выделяемого белка плазмы в процессе используемого процесса производства. Дополнительная информация содержится в разделе 8.

В целях предотвращения перекрестной контаминации материал, подвергшийся инактивации/ элиминации вирусов, необходимо отделить от необработанного материала (в соответствии с Приложением 14 к Правилам GMP).

3.4.3 Валидация процесса производства

Валидационные исследования должны проводиться в соответствии с установленными целями для каждого отдельного производства. Если валидационные исследования включают моделирование процесса в уменьшенном масштабе, они должны удовлетворительно имитировать условия полномасштабного производственного процесса. Кроме того, необходимо обосновать целесообразность подобного моделирования. При разработке производственных процессов следует идентифицировать и контролировать критические стадии, подлежащие исследованию, особенно при разработке новых методов производства препаратов, традиционно получаемых фракционированием этанолом. Принципы фармацевтической разработки лекарственного препарата приведены в Главе 13 Правил.

Доказательство валидности конкретного производственного процесса, выражающаяся в стабильном получении препарата с ожидаемым профилем качества и активности, должна быть документирована и включать данные о спектре использованных аналитических методик для оценки. Особое внимание следует уделять представлению доказательств удаления технологических и родственных примесей, например, химических веществ, используемых в процедурах фракционирования/очистки, или возникающих в результате их применения, а также потенциально опасных родственных контаминантов, возникающих естественным образом, например, антигенов группы крови и активированных факторов свертывания. Для оценки возможностей процесса производства по очистке от потенциальных контаминантов могут потребоваться исследования с преднамеренным добавлением известного их количества на стадиях.

В случае использования хроматографических колонок для проведения процедур очистки, необходимо тщательно изучить условия, приводящие к их перегрузке, вымыванию гелей, особенно для аффинной хроматографии, при которой используются потенциально вредные лиганды. Особое внимание следует уделять процедурам очищения и регенерации колонок, особенно удалению пирогенов и загрязнению проб вирусами из предыдущей пробы. Следует предоставлять информацию о критериях первичного и повторного использования ионитов и сроке их пригодности. Последнее также относится к фильтрам в случае их повторного использования.

При разработке спецификаций на выпуск серии лекарственного препарата следует руководствоваться требованиями, изложенными в главе 6 Правил. Производитель должен представить доказательства постоянства характеристик препарата при полномасштабном производстве и его соответствие установленным спецификациям. Для этого следует формировать серии из разного нерасфасованного материала. Если процесс производства начинается с различного количества плазмы, необходимо продемонстрировать, что производственный процесс приводит к получению продукта с сопоставимыми характеристиками при определенных условиях. Если производитель принимает решение использовать промежуточные продукты, получаемые на других производственных площадках, также необходимо показать, что при этом на постоянной основе производится продукт с сопоставимыми характеристиками.

Если параллельно используются разные производственные площадки, необходимо представить подробную программу валидации для доказательства согласованности процессов.

Повторная обработка может осуществляться только в случае возникновения сбоев в производственном процессе. Все соответствующие процедуры и критерии должны быть подробно описаны. Валидационные данные должны подтверждать, что повторная обработка не оказывает отрицательного влияния на качество препарата.

4. Контроль качества

4.1 Внутрипроизводственный контроль

Следует описать процедуры мониторинга производственного процесса и оборудования, критические точки производственного процесса, способы отбора и хранения образцов, а также методы проведения испытаний. Необходимо осуществлять строгий контроль процесса объединения исходных материалов в пул плазмы с целью недопущения контаминации и занесения других чужеродных агентов.

Необходимо документировать результаты мониторинга основных параметров производственного процесса, таких как, значение pH, температуры, концентрации этанола, содержание белка и его активность, а также результаты определения микробиологической чистоты и бактериальных эндотоксинов в соответствии с Главой 6 Правил.

4.2 Контроль качества препаратов

Качество лекарственных препаратов из плазмы крови человека должно соответствовать требованиям, соответствующих статей Фармакопеи Союза. Испытания по всем показателям спецификации должны быть проведены для каждой серии препарата. Необходимо предусмотреть проведение дополнительных испытаний для всех веществ, входящих в состав препарата или используемых в процессе производства, например, количественное определение остаточного содержания в препарате сольвентов и детергентов, если они были использованы.

Необходимо, в соответствии с Главой 6 Правил, установить надлежащие пределы для всех этих параметров, с учетом возможностей производственного процесса. При наличии удовлетворительного подтверждения эффективности контроля или приемлемых и постоянных результатов испытание определенных параметров действующего вещества или лекарственного препарата на рутинной основе может не потребоваться, их допускается не включать в спецификации. Необходимо представлять информацию об используемых внутренних стандартных образцах (номер серии, основные характеристики, инструкции по применению, особенности изготовления и др.), утвержденных процедурах их замены.

При проведении валидации аналитических методов, используемых для контроля качества исходных материалов, субстанции, промежуточных продуктов на стадиях производственного процесса, готовых препаратов следует учитывать биологическую природу исходных материалов и гетерогенность лекарственных средств, получаемых из плазмы крови. Валидацию необходимо осуществлять в соответствии с Руководством Союза по валидации аналитических методик. Следует также продемонстрировать пригодность методов, описанных в фармакопейных статьях на препараты, с

учетом особенностей, присущих конкретному лекарственному препарату, например, рассмотреть «эффект матрицы». Валидацию необходимо проводить и общих фармакопейных методов, например, иммунохимических. В случае использования оригинальных методов, не описанных в Фармакопее Союза, необходимо представить доказательство получения сопоставимых результатов испытаний, полученных с использованием нескольких серий лекарственного препарата. Статьи Фармакопеи Союза на лекарственные препараты, полученные из плазмы крови человека (альбумин человека, иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, фактор свертывания крови VIII) постоянно пересматриваются с целью включения альтернативных показателей, например, определение содержания бактериальных эндотоксинов, взамен испытания пирогенности на кроликах. Рекомендации в отношении данного аспекта контроля качества приведены в Приложении № «Руководств по замене испытания пирогенности на кроликах альтернативным испытанием лекарственных препаратов, полученных из плазмы».

5. Испытания стабильности

Испытания стабильности должны проводиться в соответствии с требованиями главы 8 «Исследования стабильности биотехнологических (биологических) препаратов» правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Держатель регистрационного удостоверения должен провести испытания стабильности промежуточных продуктов, поставляемых с другой(их) производственной(ых) площадки(ок) и для готовых препаратов.

6. Посторонние агенты

6.1. Планирование процесса производства

Основные рекомендации по планированию валидационных исследований, включая выбор используемых вирусов, и интерпретацию полученных данных, содержатся в главе 4 Правил.

Настоящая глава содержит дополнительную информацию по организации мер по обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека. При планировании процессов производства или их модификации в целях еще большего обеспечения вирусной безопасности необходимо учитывать принципы обоих руководств. Производителям необходимо обосновать выбор конкретных стадий инактивации/ элиминации вирусов, введенных в процесс.

6.1.1. Включение в процесс производства эффективных этапов инактивации/элиминации вирусов

Включение в производственный процесс эффективных стадий вирусной инаktivации и/или элиминации широкого спектра вирусов, обладающих разными физико-химическими свойствами и проведение процедур их валидации – обязательный элемент обеспечения вирусной безопасности лекарственных препаратов из плазмы крови человека (требования к оценке «эффективности этапа» содержатся в главе 4 Правил). Эффективная инаktivация или элиминация безоболочечных вирусов при включении только одного этапа невозможна в связи с высокой устойчивостью некоторых безоболочечных вирусов (например, парвовирусов животных) к многократной термической обработке и способностью некоторых вирусов проникать через фильтры с малыми порами при мембранной фильтрации в связи с незначительными размерами (например, цирковирuсы).

Поэтому рекомендуется включать не менее двух взаимодополняющих эффективных стадий инаktivации и/или элиминации вирусов с различными механизмами действия, направленных на широкий диапазон вирусов, обладающих разными физико-химическими свойствами, исходя из предположения, что вирусы, оставшиеся инфекционными после первого этапа, инаktivируются после проведения второго. Обязательно один из этапов должен быть направлен на удаление безоболочечных вирусов.

Производителям рекомендуется разрабатывать/внедрять дополнительные этапы очистки, направленные на удаление или инаktivацию широкого спектра вирусов. Это повысит профиль вирусной безопасности в отношении известных вирусов и новых вирусов недиагностированных на сегодняшний день.

Могут возникнуть значительные трудности при разработке этапов инаktivации/элиминации, которые эффективно дополняют друг друга и направлены на широкий спектр оболочечных и безоболочечных вирусов с разными физико-химическими свойствами.

В случае наличия достоверных доказательств эффективности определенного производственного этапа в инаktivации/элиминации широкого спектра вирусов, как оболочечных, так и безоболочечных, имеющих различные физико-химические свойства, а процедура очистки включает дополнительные стадии, которые также достоверно способствуют инаktivации/удалению вирусов, то второй эффективный этап может быть не предусмотрен производителем.

Вирусы, потенциально присутствующие в плазме крови человека можно условно разделить на две группы: вирусы, которые можно инаktivировать/элиминировать с использованием нескольких стадий и вирусы, устойчивые при очистке несколькими стадиями. Возможно присутствие в плазме крови человека и вирусов, устойчивых ко всем разработанным на сегодняшний день процедурам инаktivации/элиминации конкретных групп лекарственных препаратов. Производителям необходимо

непрерывно совершенствовать и разрабатывать новые методы инактивации/элиминации известных и неизвестных вирусов.

6.1.2. Роль процессов разделения в удалении вирусов

Процессы разделения, такие как процедуры фракционирования или очистки (например, хроматографической), могут вносить вклад в элиминацию вирусов. Однако известны случаи передачи вирусов пациентам при введении препаратов факторов свертывания крови и иммуноглобулинов для внутривенного введения, полученных только методом фракционирования. Процессы разделения плазмы крови включают большое количество переменных факторов, которые трудно контролировать и моделировать в лабораторном масштабе.

Незначительные различия в физико-химических свойствах вирусов могут оказать существенное влияние на разделение, что осложняет экстраполяцию результатов валидационных исследований. На разделение может также оказывать влияние наличие или отсутствие антител. Следовательно, подтверждение того, что процессы разделения обладают надежной эффективностью, может оказаться затруднительным.

Поскольку фракционирование может вносить вклад в элиминацию вирусов, необходимо уделить особое внимание валидационным исследованиям и клинической безопасности, если новые процессы производства не совпадают со стандартными методами фракционирования.

6.1.3. Влияние этапов инактивации/удаления вируса на препарат

Следует обосновать и представить доказательства отсутствия отрицательного влияния выбранных этапов инактивации/элиминации вирусов на общий профиль качества и безопасности лекарственного препарата из плазмы человека. Также, следует обратить особое внимание на обеспечение сохранности целостности белка и биологической активности получаемой фракции крови для гарантии их терапевтической эффективности, а именно стремиться к снижению риска образования неоантигенов, риска повышения тромбогенного потенциала в результате активации факторов свертывания крови, наличия в препарате токсичных остаточных примесей веществ, используемых в процессе производства.

7.2. Процедуры инактивации/элиминации вирусов

Настоящая глава содержит описание наиболее распространенных в практике процедур инактивации/элиминации вирусов, перечень которых не исчерпывающий и может быть дополнен другими процедурами.

7.2.1. Преципитация этанолом

Метод фракционирования этанолом может способствовать повышению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека за счет элиминации посторонних вирусов, нежели их инактивации.

Помимо того, что этанол выступает в качестве преципитанта, он также обладает дезинфицирующими свойствами, которые, однако, наиболее выражены при комнатной температуре и выше. Если на стадиях преципитации происходит различное разделение компонентов плазмы и вирусов, вместе с уничтожаемой фракцией произойдет элиминация вирусов. Более того, преципитируемые белки можно разделить с помощью центрифугирования или, альтернативно, с помощью фильтрации. В целях предотвращения засорения фильтров используют вспомогательные фильтрующие материалы (filter aids), они могут усилить способность процесса разделения элиминировать вирусы.

7.2.2. Пастеризация растворов препаратов

Нагревание растворов препаратов альбумина при температуре 60 °C в течение 10 часов в первичной упаковке – фармакопейный метод инактивации вирусов для данной группы препаратов. Метод пастеризации широко используется для инактивации вирусов и для других группах препаратов, получаемых из плазмы крови человека. Согласно Главе 4 Правил, показано, что пастеризация является эффективной стадией инактивации оболочечных и некоторых безоболочечных вирусов. Эффективность этапа пастеризации зависит от состава раствора, температуры и времени проведения процедуры. Для обеспечения сохранности целостности структуры белка крови и минимизации образования неоантигенов пастеризацию следует проводить в присутствии тщательно выбранных стабилизаторов, которые не оказывают влияние на процесс инактивации вирусов.

7.2.3. Прогревание лиофилизированных форм препаратов

Эффективность инактивации вирусов рассматриваемым методом зависит от свойств лиофилизата и условий прогревания. Следует установить верхнюю и нижнюю границу остаточной влажности на основании валидационных исследований очистки вирусов, а также изучения сохранности целостности белка и содержания агрегатов. Если прогреванию подвергается препарат в первичной упаковке, то различия по остаточной влажности между всеми образцами должны укладываться в установленные пределы. Остаточная влажность – это особый критический параметр, его предпочтительно измерять в каждой единице упаковки неразрушающими методами (например, с помощью инфракрасной спектроскопии в ближнем диапазоне). В процессе прогревания необходимо контролировать также температуру и время нагревания.

7.2.4. Обработка методом «растворитель/детергент»

Обработка растворителем, таким как три-н-бутилфосфат (ТНБФ), в сочетании с детергентом, таким как Тритон X-100 или Твин 80, может инактивировать оболочечные вирусы. Перед началом обработки, используемые растворы следует очистить от крупных агрегатов, которые могут содержать вирус и защитить его от обработки.

Этого можно достичь фильтрацией, которую необходимо провести до добавления растворителя/детергента или, если она проводится после добавления, необходимо подтвердить то, что фильтры не влияют на содержание этих добавок в инкубируемом растворе.

В результате валидации физических свойств необходимо получить доказательство однородности реакционной смеси и постоянства температуры в растворе в течение всего периода обработки.

Тщательному контролю подлежит соблюдение требуемых количеств растворителя и детергента, добавляемых в процессе обработки и определение остаточного их содержания в готовом препарате. Обработка методом «растворитель/детергент» не эффективна для инактивации безоболочечных вирусов.

При проведении валидационных исследований метода обработки растворителем/детергентом необходимо учитывать возможное высокое содержание липидов в промежуточных фракциях плазмы, которое может оказать негативное влияние на эффективность инактивации.

7.2.5. Фильтрация для сокращения количества вируса

Сложности применения метода фильтрации для сокращения количества вирусов связаны с наличием вирусов, размеры которых значительно меньше, чем размеры пор существующих фильтров и с необходимостью обеспечения удовлетворительного выхода выделяемой фракции (например, фактора свертывания крови VIII). Некоторые виды фильтров могут вызывать активацию факторов свертывания, что требует проведения тщательного выбора материалов, используемых для фильтрации. Необходимо представить описание механизма действия выбранного фильтра, с указанием параметров, критичных для удаления вирусов (например, отношение объема к площади фильтрации, ионная сила раствора, pH, скорость потока, давление и содержание белка). Эти критичные параметры следует использовать для выбора подходящих валидационных исследований. Важными мерами внутрипроизводственного контроля являются испытания на подтверждение целостности фильтра. Дополнительно нужно сравнивать эффективность применения фильтров, используемых в валидационных исследованиях, с эффективностью фильтров, используемых в процессе производства. Агрегация вирусов может негативно отразиться на уровне удаления вирусов при фильтрации. Это следует учитывать при проведении

валидационных исследований с вирусами, которые будут затем подвергаться культивированию и концентрированию в лабораторных условиях, и степень агрегирования которых может отличаться от степени агрегирования вируса, присутствующего в плазме крови. Производитель также должен предоставить информацию о свойствах используемых материалов для фильтрации. Факторами, влияющими на эффективность удаления вирусов фильтрацией, являются: возможность соединения с антителами в препарате, адсорбция вируса на поверхности мембраны, влияние состава буферных растворов и т.д. Их следует учитывать как при валидационных исследованиях вирусов, так и при стандартных процессах производства.

7.2.6. Инкубирование при низких значениях pH

При инкубировании растворов препаратов иммуноглобулинов человека при низких значениях pH (около 4,0) инактивируются некоторые оболочечные и безоболочечные вирусы (например, в некоторых исследованиях доказана инаktivация парвовируса B19 но не ВГА и парвовирусов животных). Некоторые оболочечные вирусы могут инаktivироваться при инкубировании при низком значении pH в содержащих этанол промежуточных фракциях, получаемых при производстве альбумина. Коэффициенты сокращения, получаемые и для оболочечных, и для безоболочечных вирусов при проведении валидационных исследований, зависят от длительности инкубирования, температуры, концентрации белка, состава препарата и штамма использованного вируса.

8.3. Вопросы к рассмотрению для отдельных групп препаратов

8.3.1. Факторы свертывания

Включение эффективных этапов инаktivации/элиминации вирусов при производстве препаратов факторов свертывания крови человека обязательно и для данной группы препаратов, получаемых из плазмы крови человека.

Известны случаи передачи безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус человека B19 при применении препаратов факторов свертывания крови.

Для препаратов, содержащих фактор IX, в процесс производства следует включать эффективные этапы инаktivации/удаления вируса гепатита А и парвовируса B19. Поскольку такие этапы, как инаktivация с помощью прогревания, могут иметь некоторые ограничения для определенных безоболочечных вирусов, производителям рекомендуется повышать безопасность в отношении устойчивых к нагреванию безоболочечных вирусов малого размера, используя такую процедуру элиминации как нанофильтрация.

Для препаратов фактора VIII (и препаратов, содержащих комплекс фактора VIII и фактора Виллебранда), фактора Виллебранда и фибриногена, большой размер молекул которых затрудняет отделение от частиц вируса, основанное на размере молекул, по крайней мере, один из этапов производственного процесса должен быть эффективен против вируса гепатита А, для которого была продемонстрирована приемлемость процедур инактивации. Известно, что некоторые вирусы (например, парвовирусы животных) очень устойчивы к физико-химическим методам инактивации и разработка эффективного этапа инактивации/удаления этого типа вирусов может представлять сложность. Парвовирус человека В19 можно инактивировать с помощью тщательно разработанных этапов тепловой обработки (пастеризация в подходящих условиях или обработка сухим паром при соответствующем уровне остаточной влажности). Парвовирусы могут быть удалены фильтрованием, в зависимости от размера пор, применимого к факторам свертываемости.

8.3.2. Иммуноглобулины

Препараты иммуноглобулинов обладают высоким профилем безопасности в отношении известных безоболочечных вирусов, во многом благодаря содержанию вируснейтрализующих антител. Риск вирусной контаминации препаратов иммуноглобулинов не может быть полностью исключен, в связи с возможным присутствием неизвестных безоболочечных вирусов или содержанием антител в количестве, не гарантирующем нейтрализацию вирусов. Включение в производственный процесс препаратов иммуноглобулинов как минимум одной эффективной стадии инактивации/элиминации безоболочечных вирусов обязательно.

Фракционирование/преципитация этанолом признается эффективным этапом инактивации безоболочечных вирусов, при условии выполнения надлежащего контроля и валидации. В случае если фракционирование/преципитация этанолом считается неэффективным этапом инактивации безоболочечных вирусов, следует предусмотреть включение в производственный процесс другого более эффективного этапа. При использовании только хроматографических процедур очистки следует ввести дополнительный(ые) этап(ы), эффективные против безоболочечных вирусов. Использование метода фильтрации (размеры пор 15-20 нм) для сокращения количества вируса в процессе производства иммуноглобулинов считается эффективным этапом удаления многих безоболочечных вирусов.

8.3.3. Альбумин

Препараты альбумина человека, которые получают стандартным способом фракционирования, с проведением пастеризации на конечном этапе имеют высокий профиль вирусной безопасности. Однако требуется дополнительная информация, полученная в ходе валидационных

исследований, по сокращению количества вирусов в ходе процесса производства.

8.3.4. Плазма крови, обработанная методом «растворитель/детергент»

Плазма крови, вирусинактивированная методом «растворитель/детергент», имеет высокий профиль безопасности в отношении оболочечных вирусов, а также вируса гепатита А и парвовируса В19. Риск контаминации другими безоболочечными вирусами, возможно присутствующими в крови доноров считается низким, так как предполагается, что в пулах плазмы присутствуют вируснейтрализующие антитела. Риск контаминации безоболочечными вирусами недиагностированными на сегодняшний день крайне высок, поэтому производителям рекомендуется тщательно проводить мониторинг эпидемиологической обстановки в популяции доноров.

8.4. Выбор вирусов для валидационных исследований

Минимальный набор модельных вирусов для проведения валидационных исследований должен включать:

Оболочечные вирусы

ВИЧ-1

Лабораторный штамм ВИЧ-1 – является модельным для ВИЧ-1 и для ВИЧ-2. Дополнительные валидационные исследования с использованием лабораторного штамма вируса ВИЧ-2 не требуется проводить, так как влияние стадий инактивации аналогично ВИЧ-1. Лабораторный штамм ВИЧ-1 не используется в валидационных исследованиях таких технологических стадий как, как обработка растворителем/детергентом, температурная обработка и фракционирование этанолом. Необходимость использования ВИЧ-1 для валидации новых методов сокращения вирусной нагрузки следует рассматривать при отсутствии достаточных доказательств того, что надежность метода может быть исследована с использованием других моделей оболочечных вирусов.

Модель вируса гепатита С

Вирус гепатита С по своим биохимическим свойствам относится к семейству Flaviviridae, включающему пестивирусы и флавивирусы. На сегодняшний день не существует доступных методов культивирования вируса гепатита С. Для валидации методов инактивации вируса гепатита С используются многие модели вирусов, в том числе рода пестивирусы (например, возбудитель вирусной диареи крупного рогатого скота), рода флавивирусы (например, вирусы лихорадки Западного Нила, клещевого энцефалита или желтой лихорадки), и семейства тогавирусы (например,

вирус Синдбис). Имеющихся на сегодняшний день данных о вирусе гепатита С недостаточно для выбора наиболее подходящей модели вируса для валидационных исследований. Поэтому требуется осторожность в выборе модели и в интерпретации полученных в ходе валидации данных. Сокращение количества вируса диареи крупного рогатого скота, относящегося к роду пестивирусы, может представлять сложности на некоторых этапах фракционирования, так как он может быть более устойчив к воздействию низкого рН, чем другие модели флавивирусов/тогавирусов. Поэтому вирус диареи крупного рогатого скота может выступать в качестве модели «наихудшего случая» для вируса гепатита С.

Оболочечные ДНК- вирусы

Риск контаминации жидкой части крови минимален. Однако в связи с тем, что некоторые герпесвирусы могут вызывать вирусемию, следует проводить валидационные исследования с использованием подходящего оболочечного ДНК-вируса, например, герпесвируса - возбудителя псевдобешенства (болезнь Аузеки).

На сегодняшний день отсутствует системы индикации для вируса гепатита В, доступные для лабораторного воспроизведения. Вирус гепатита В уток может быть использован в качестве модели вируса гепатита В человека. Однако при этом возникает необходимость использовать для индикации биологическую особь - хозяина, которой присущ этот вирус (утку или первичные клетки уток). Следовательно, требование включения вируса гепатита В уток в минимальный набор модельных вирусов для проведения валидационных исследований необязательно.

Безоболочечные вирусы

Для проведения валидации вирусной инактивации и/или элиминации безоболочечных вирусов рекомендуется использовать модельные вирусы, восприимчивые к инактивации/элиминации с оценкой эффективности проведенных этапов. Например, этап инактивации вирусов тепловой обработкой, используемый при производстве препаратов факторов свертывания крови, может быть эффективен для снижения инфекционности гепатита А, но не эффективен против других безоболочечных вирусов.

С некоторыми группами препаратов факторов свертывания крови ассоциируют потенциальную контаминацию вирусом гепатита А. Использование модельного вируса для вируса гепатита А рекомендуется для проведения валидации стадий при производстве препаратов факторов свертывания крови. Валидационные исследования для препаратов факторов свертывания следует проводить с использованием подходящей модели парвовируса В19. В качестве модельных вирусов обычно используют парвовирусы собак, свиней, мышей и крупного рогатого скота.

Проведение валидационных исследований для препаратов иммуноглобулинов с использованием моделей вируса гепатита А и

парвовируса В19 не требуется. Однако данные, полученные в исследованиях с моделями вирусов, не связанных с антителами, могут не достаточно точно отражать сокращение количества вируса герпеса или парвовируса В19 в промежуточных продуктах, которые содержат вируснейтрализующие антитела. Поэтому могут быть проведены (но не обязательно) такие исследования, для оценки способности удаления вируса гепатита А и/или парвовируса В19.

Рекомендуется в валидационных исследованиях использовать модели безоболочечных вирусов с целью оценки эффективности этапа для инактивации и/или элиминации неизвестных безоболочечных вирусов.

Модельные вирусы, используемые для валидационных исследований эффективности стадий фильтрации (нанофильтрации)

Стадии нанофильтрации широко используется при производстве лекарственных препаратов крови. В валидационных исследованиях необходимо подтвердить снижение инфекционности вируса для каждой группы препаратов с использованием вирусов различного размера, вне зависимости от используемой системы нанофильтрации. В некоторых случаях инактивация/нейтрализация вируса, которая может произойти при проведении нанофильтрации, может осложнить количественное определение удаления вирусов только с помощью фильтра.

В испытаниях надежности основное внимание должно уделяться вирусам, которые наиболее сложно удалить при помощи определенного фильтра. Для фильтров с малыми размерами пор, предназначенными для удаления безоболочечных вирусов небольшого размера, панель вирусов должна включать модель вируса гепатита А и модель парвовируса В19, к примеру парвовирусы собак, свиней, мышей и крупного рогатого скота. Для фильтров со средним размером пор, предназначенных для удаления вирусов среднего размера, в валидационных исследованиях следует использовать ВИЧ и один из оболочечных вирусов, например, вирус диареи крупного рогатого скота.

8.5. Ограничения валидационных исследований

На получение достоверного экспериментального подтверждения эффективности инактивации и элиминации вируса в ходе производственного процесса из плазмы крови и интерпретацию полученных данных могут оказывать влияние ряд факторов. Присутствующие в препарате антитела могут затруднить разделение вирусов и их восприимчивость к инактивации, могут осложнить разработку дизайна исследования, нейтрализуя способность к инфицированию. Более того, неразбавленная плазма или полученные из нее фракции обычно токсичны для культур клеток, используемых для индикации

вирусов; такие же трудности могут быть связаны с присутствием в промежуточных продуктах химических веществ, таких как этанол и этилакридинлактат. Поэтому перед проведением анализа может потребоваться выполнение процедур, разработанных специально для устранения подобного влияния, например, разбавление, диализ и т.д. Более того, сам препарат или химические вещества, которые используются для его изготовления или обработки, могут изменить свойства вирусов, например, привести к их инкапсуляции и/или агрегации, что может создать сложности для получения достоверных количественных показателей остаточной инфицирующей способности. В некоторых случаях для измерения вирусной нагрузки и определения возможностей этапов по ее сокращению могут использоваться методы амплификации нуклеиновых кислот. Исследования с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот могут быть рекомендованы для разграничения удаления и инактивации, когда эти процессы происходят в ходе одного этапа обработки (например, фракционирования каприловой кислотой) или когда невозможно провести количественный анализ инфекционности (например, из-за присутствия вируснейтрализующих антител).

8.6. Стратегия введения дополнительных этапов обработки для инактивации и удаления вирусов

Производители лекарственных препаратов из плазмы крови человека должны постоянно разрабатывать и включать в процесс производства новые методы инактивации/элиминации вирусов с учетом появления новых данных.

При появлении возможности для повышения вирусной безопасности в процессе производства производитель должен установить и обосновать график внесения изменений в процесс; а также принять на себя обязательство регулярно представлять в соответствующие компетентные органы отчеты о совершенствовании производства. Внесение изменений в процесс производства должно проводиться в максимально сжатые сроки, учитывая возможности производителя. Пока вводятся изменения, следует критически оценить все имеющиеся данные о препарате, с целью предоставления врачам актуальной информации о препарате, например, включение в инструкцию по применению лекарственного средства, получаемого из плазмы крови, информации об инфекционных агентах.

8.7. Ревалидация методов снижения вирусной нагрузки

При внесении значимых изменений в процесс производства или отдельные его этапы следует проводить повторные валидационные исследования. Отсутствие необходимости проведения повторных валидационных исследований должно быть обосновано производителем.

Каждый случай заражения вирусом при клиническом применении препарата должен быть проанализирован производителями и регуляторными органами для принятия соответствующих мер.

8.8. Оценка уменьшения риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных

Для оценки риска передачи возбудителей инфекционной губчатой энцефалопатии необходимо руководствоваться соответствующими нормативными документами.

9. Оценка риска вирусной безопасности

9.1. Введение

В настоящей главе представлены общие принципы оценки риска вирусной безопасности лекарственных препаратов из плазмы крови человека, которыми должны руководствоваться производители. Проведение такой оценки необходимо для обоснования заявлений о безопасности препарата в отношении вирусов, а также любого остающегося потенциального риска, указанного в информации о препарате. Оценка риска должна, по возможности, включать количественную оценку вероятности содержания вирусного контаминанта в определенной дозе конечного препарата. Представленные ниже принципы могут применяться как к известным, так и к вновь выявляемым вирусам.

9.2. Принцип оценки риска

Принцип оценки риска вирусной безопасности заключается в проведении комплексного анализа таких факторов как, эпидемиологическая обстановка в регионе сбора плазмы, титр вирусемии, испытания на маркеры вирусов, этапы инаktivации/элиминации вирусов и выход готового препарата, которые влияют на возможное количество инфекционных частиц вирусов в дозе конечного препарата. Достоверность и надежность оценки риска будут зависеть от количества доступной информации об этих факторах. Для оценки риска следует рассматривать наихудшие возможные условия для получения результатов, позволяющих с большей уверенностью заявлять о вирусной безопасности. Следует также провести оценку возможностей процесса производства инаktivировать или удалять вирусы («общая способность инаktivировать/удалять вирусы») по отношению к потенциальному количеству данного вируса, которое может содержаться в исходных материалах («возможное исходное количество вируса»). Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы конечного препарата, учитывая количество исходных материалов, необходимое для производства одной дозы препарата.

Возможное исходное количество вируса

Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме крови человека, которые могут контаминировать пул плазмы, используемый для производства лекарственных препаратов («возможное исходное количество вируса»). «Возможное исходное количество вируса» определяется числом доноров с вирусемией, плазма крови которых могла бы попасть в производственный пул, объемом плазмы крови, полученным от каждого донора, и титром вируса в контаминированном донорском образце, который мог быть не обнаружен при проведении испытания на вирусы.

Количество образцов плазмы, контаминированных вирусом, зависит от эпидемиологической характеристики популяции доноров и от частоты донаций каждого донора.

Следует оценить вклад таких факторов, как используемые критерии отбора и отстранения доноров, порядок организации карантинного хранения, эффективность сокращения количества контаминированных образцов плазмы крови, которые могут попасть в производственный пул.

Любая доступная информация о конкретной популяции доноров из основного досье на плазму должна использоваться при проведении оценки риска. В случаях, если такая информация не доступна, ее следует искать в других источниках, например, общих эпидемиологических исследованиях или экспериментальных исследованиях донорской популяции.

Период вирусемии следует описывать с учетом его продолжительности и титра вируса. При выполнении индивидуального скрининга с использованием специальных методов (серологических или методов амплификации нуклеиновых кислот) следует принимать во внимание титр вируса в контаминированном донорском материале, который не поддается анализу при помощи подобных технологий (например, материал получен в «период серологического окна»).

Минипул представляет собой определенное число аликвот образцов донорской плазмы, которые объединены в пулы для тестирования. Тестирование минипулов (например, при использовании помощи технологии NAT) может выступать в качестве эффективного средства обнаружения и исключения из использования донорского материала с высокой концентрацией вируса. В обоих случаях, и при тестировании отдельных донорских образцов, и при тестировании минипула, «возможное исходное количество вируса» в пуле для производства должно быть экстраполировано с использованием приблизительной оценки титра и количества необнаруженных вирусных образцов. Обнаружить контаминацию гораздо легче при помощи мер, позволяющих идентифицировать и исключить контаминанты на уровне минипула или отдельного донора, чем при тестировании всего производственного пула. Однако тестирование производственного пула с использованием методов амплификации

нуклеиновых кислот позволяет определить хорошо контролируемую верхнюю границу содержания потенциальных вирусных контаминантов.

Оценка способности инактивировать/элиминировать вирусы

Интерпретацию данных, полученных при проведении процедур валидации методов инаktivации/элиминации вирусов, необходимо проводить комплексно с учетом оценки качества и полученных количественных данных. Например, следует доказать пригодность уменьшенного масштаба производства и приемлемость получаемых коэффициентов снижения вирусной нагрузки. Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования логарифмов снижения вирусной нагрузки на каждом этапе, пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инаktivации/элиминации.

Для вновь диагностированных вирусов следует тщательно рассмотреть все свойственные им специфические физические свойства в сравнении с моделями вирусов, о которых уже имеются данные. Если исследование нового вируса может быть проведено в лабораторных условиях, рекомендуется провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным. Если новый вирус невозможно использовать в экспериментальных исследованиях, и если полученные ранее данные касаются вирусов, которые не являются подходящими моделями для новых вирусов, следует рассмотреть возможность проведения экспериментальных исследований с более родственной моделью вируса. В зависимости от доступных данных, решение о необходимости проведения дальнейшей валидации с использованием соответствующего вируса или более специфичной модели вируса следует принимать, ориентируясь на конкретный препарат.

Роль специфических антител в вирусной безопасности

Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить вирусную безопасность препаратов. Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате и проведение валидации их способности нейтрализовать вирусы могут использоваться для обоснования роли специфических антител в обеспечении вирусной безопасности конкретного препарата. Вклад в обеспечение вирусной безопасности специфических антител, содержащихся в пуле плазмы для фракционирования сложно оценить, так как отсутствует информация о нейтрализации вирусов специфическими антителами на этом этапе производства, так же как и отсутствуют данные о сохранении стабильности комплексов вирусных антигенов с антителами в ходе дальнейшей обработки.

Основные принципы оценки риска вирусной контаминации

Способность производственного процесса инактивировать/элиминировать вирусы должна значительно превосходить потенциальное количество вируса, которое может обнаруживаться в процессе производства, что позволяет обеспечить достаточный запас безопасности для готового препарата. Однако нет каких-то конкретных границ, поскольку, как указывалось выше, коэффициент сокращения количества вируса зависит от ряда различных качественных аспектов интерпретации, и потенциальное количество частиц вируса в одной дозе (упаковке) препарата следует рассматривать с учетом этих и других факторов.

Подсчет частиц вируса в готовом препарате

Объем плазмы крови, необходимый для производства одной дозы (упаковки) готового препарата, следует определять с учетом производительности процесса, размера серии и количества доз (упаковок), получаемых из одной серии. Соответствующие данные следует получать при валидации процесса. Информацию о необходимом количестве плазмы, а также данные, полученные в валидационных исследованиях вирусной инактивации, и данные о «возможном исходном количестве вируса» следует использовать для оценки количества частиц вируса в одной дозе (упаковке). Примерное количество частиц вируса можно вычислить делением произведения наихудшей возможной концентрации вируса в исходном материале и количества плазмы, необходимого для производства одной дозы (упаковки), на коэффициент сокращения количества вируса, полученный в валидационных исследованиях.⁵ Количество предполагаемых частиц вируса в одной пробирке можно также рассматривать в аспекте имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и о количестве препарата, которое обычно используется для введения человеку. Любое указание дозы, достаточной для заражения человека, следует подкреплять данными о способе введения препарата. Если такие данные недоступны, следует применять консервативный подход и использовать геном вируса в качестве индикатора инфекционных частиц вируса в исходном материале. Как правило, недопустимо использовать данные по инфективности *in-vitro*.⁶

Клинический опыт и наблюдение

⁵ $N = c \times V \div R$, где N – примерное количество частиц вируса в одной пробирке препарата, c – потенциальная концентрация вируса в пуле плазмы, V – объем плазмы, необходимый для производства одной пробирки препарата, а R – коэффициент сокращения количества вируса, полученный в валидационных исследованиях.

⁶ Как правило, сложно понять, отражает ли отношение между инфекционными частицами и геномами вируса, полученного в культуре клеток, происходящее *in vivo*. Более того, чувствительность культуры клеток может не отражать эффективность заражения *in vivo*.

Необходимо проанализировать клинический опыт передачи вирусов посредством препарата, включая все сообщения о передаче вирусов посредством препарата или аналогичного препарата.

Информация о возможности передачи вирусов при введении пациентам препаратов во время проведения клинических исследований недостаточна, так как в них принимают участие небольшое количество пациентов и используются всего несколько серий препаратов.

Накопленный опыт клинического применения препарата может быть полезен для оценки его безопасности, при условии что ни один фактор, негативно влияющий на безопасность (например, эпидемиологическая обстановка), не претерпел серьезных изменений.

Однако отсутствие документированной передачи не является свидетельством вирусной безопасности препарата, так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса, или препарат может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной инфекции.

Это особенно важно для новых вирусов или вирусов, которые плохо изучены в рамках системы наблюдения (такие как парвовирус В19).

9.3. Практическое применение данной главы

Следует проводить оценку риска передачи ВИЧ, вируса гепатитов В, С, А и парвовируса В19 для всех препаратов при проведении процедуры государственной регистрации за исключением препаратов альбумина (см. ниже).

Оценка риска передачи парвовируса В19 и вируса гепатита А при применении зарегистрированных препаратов, проводится при наличии доказательств эффективности мер очистки в отношении этих вирусов. При отсутствии подобных утверждений проводить оценку риска не требуется. В любом случае, оценку риска, связанного с ВИЧ, вирусами гепатита В и гепатита С, проводить не требуется.

Оценка риска не требуется проводить для новых разработанных препаратов альбумина или уже зарегистрированных препаратов альбумина, которые производятся в соответствии со спецификациями фармакопейной статьи методами фракционирования по Кону или по Кистлеру/Нитцшману. В шаблонной ОХЛП таких препаратов альбумина предусмотрено общее указание о вирусной безопасности. Оценка риска будет необходима, в случае если для производства препарата альбумина использовали другие методы.

Согласно разделу 4.4 настоящего руководства, следует информировать регуляторные органы, занимающиеся контролем лекарственных средств, при обнаружении признаков инфицирования донорского материала, включенного в пул плазмы, ВИЧ или вирусами гепатита А, В и С.

Если сведения, полученные после сбора, указывают на попадание контаминированной донации в производственный пул плазмы, необходимо провести оценку рисков для данной партии⁷. В таких случаях необходимо сослаться на оценку рисков, включенную в регистрационное досье. В целях обоснования подобной оценки риска можно сослаться на установленный с помощью технологии амплификации нуклеиновых кислот верхний предел содержания потенциальных вирусных контаминантов в производственном пуле.

10. Препараты, полученные из плазмы крови человека, используемые для производства других групп лекарственных средств, в качестве вспомогательных веществ, и в качестве вспомогательных материалов в изделиях медицинского назначения.

Лекарственные препараты, полученные из плазмы крови человека, широко используются для производства других групп лекарственных средств в качестве сырья (например, альбумин используется в среде для культивирования клеток), реактивов (например, антитромбин добавляется при производстве концентрированного фактора IX), действующих веществ (например, радиофармацевтических препаратов), или вспомогательных веществ (например, альбумин добавляется в получаемые из плазмы препараты, вакцины и препараты рекомбинантной ДНК, антитромбин добавляется в концентраты препаратов протромбинового комплекса).

Также, препараты, полученные из плазмы крови человека используются в качестве вспомогательных материалов в изделиях медицинского назначения и, согласно Правилам регистрации и экспертизы медицинских изделий Союза, подвергаются экспертизе в соответствии с законодательством о лекарственных препаратах.

10.1. Прослеживаемость информации после сбора плазмы

Требование к досье, указанные в настоящем руководстве, в отношении исходных материалов, используемых при производстве и разработке препарата, мерах по организации прослеживаемости от донора крови (плазмы) до готового препарата в прямом и обратном направлениях, распространяется и на препараты плазмы крови, используемые для производства других групп лекарственных средств, препаратов, используемых в качестве вспомогательных веществ для производства лекарственных средств и в качестве вспомогательных материалов в изделиях медицинского назначения.

Это подразумевает заключение контракта между производителем промежуточных продуктов плазмы и производителем готовых лекарственных препаратов из плазмы крови человека или изделий медицинского назначения, в котором оговорено ведение записей, доступных для прослеживания, в течение 30 лет после донации

⁷ Более подробное описание действий, которые необходимо предпринять в этой ситуации, представлено в Приложении 14 GMP.

10.2. Качество и спецификации

Если препарат, полученный из плазмы крови человека, используется для производства других групп лекарственных средств или вводится в состав изделия медицинского назначения, качество его должно соответствовать требованиям соответствующей фармакопейной статьи, как и в случае его терапевтического применения.

Полную информацию о лекарственном препарате из плазмы крови человека, который использовали для производства других групп лекарственных средств или для включения в состав изделий медицинского назначения необходимо включать в состав материалов регистрационного досье.

В случае использования в производстве лекарственного препарата из плазмы крови человека, зарегистрированного в странах ЕАЭС, в качестве вспомогательного вещества, и наличия информации о плазме для фракционирования, содержащейся в основном досье на плазму, то полный комплект документов, подтверждающих качество препарата, можно не включать в состав регистрационного досье. В этой ситуации достаточно представить комплект документов, включающий технологическую схему процесса производства, спецификации на готовый препарат, резюме данных о стабильности, включая данные об одобренном сроке годности, оценку риска вирусной контаминации и описание качественного и количественного состава.

Используемые в производстве препараты, полученные из плазмы должны, согласно спецификациям, иметь действующий срок годности на момент включения в состав исходного материала, промежуточного продукта, готового препарата или изделия медицинского назначения.

В этом случае разработка и испытание препарата (например, фармацевтическая разработка, внутрипроизводственные испытания или испытания готового препарата, а также исследования стабильности), будут указывать на пригодность препарата для использования в производстве.

Не требуется проведение отдельных исследований стабильности с готовым препаратом, включающим вспомогательные вещества/реагенты, находящихся на разных сроках хранения.

Поскольку государству-члену ЕАЭС может понадобиться разрешение официального уполномоченного органа на выпуск серии лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови, существует законодательное требование в отношении производных крови, используемых в изделиях медицинского назначения об испытании образца каждой серии нерасфасованного и/или готового продукта государственной лабораторией или лабораторией, выбранной государством-членом для этих целей.

10.3. Синхронизация сроков годности

Если препарат, полученный из плазмы крови человека, используется для производства других групп лекарственных средств или вводится в состав изделия медицинского назначения, рекомендуется синхронизировать срок его годности со сроком годности готового продукта или медицинского изделия для следующих целей:

1) обеспечения соответствия препаратов, получаемых из плазмы, которые используются в качестве вспомогательных веществ в других препаратах или в качестве вспомогательного производного крови, текущим рекомендациям по выбору донора, скринингу донорского материала и тестированию пула плазмы, и доказательства, что для этого используются современные методы тестирования

2) обеспечения соответствия показателей качества препарата актуальным требованиям.

В некоторых случаях у производителя могут возникнуть сложности при синхронизации сроков годности серий препаратов, получаемых из плазмы крови, которые используются в качестве вспомогательных веществ или в качестве вспомогательного производного крови, со сроками годности лекарственной формы или медицинского устройства. Любое отклонение от описанных рекомендаций должно быть обосновано.

Любое изменение требований к исходным материалам и качеству препаратов, получаемых из плазмы крови, требует оценки влияния внесенных изменений, включая оценку безопасности, не только в отношении возможности использования такого препарата в качестве действующего вещества, но и использования в производстве других групп лекарственных средств или использования в составе медицинского устройства.

10.4. Альбумин

В течение последних 50 лет препараты альбумина человека, полученные согласно утвержденным производственным процессам, имеют беспрецедентный профиль клинической безопасности в отношении передачи вирусов.

Однако полная гарантия вирусной безопасности препаратов альбумина человека и других лекарственных средств, получаемых из плазмы крови человека, отсутствует.

В связи с тем, что одна серия препарата альбумина человека может быть использована в качестве вспомогательного вещества для производства несколько серий других лекарственных средств или изделий медицинского назначения в небольших количествах, рекомендуется тщательно отбирать используемую серию препарата альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка.