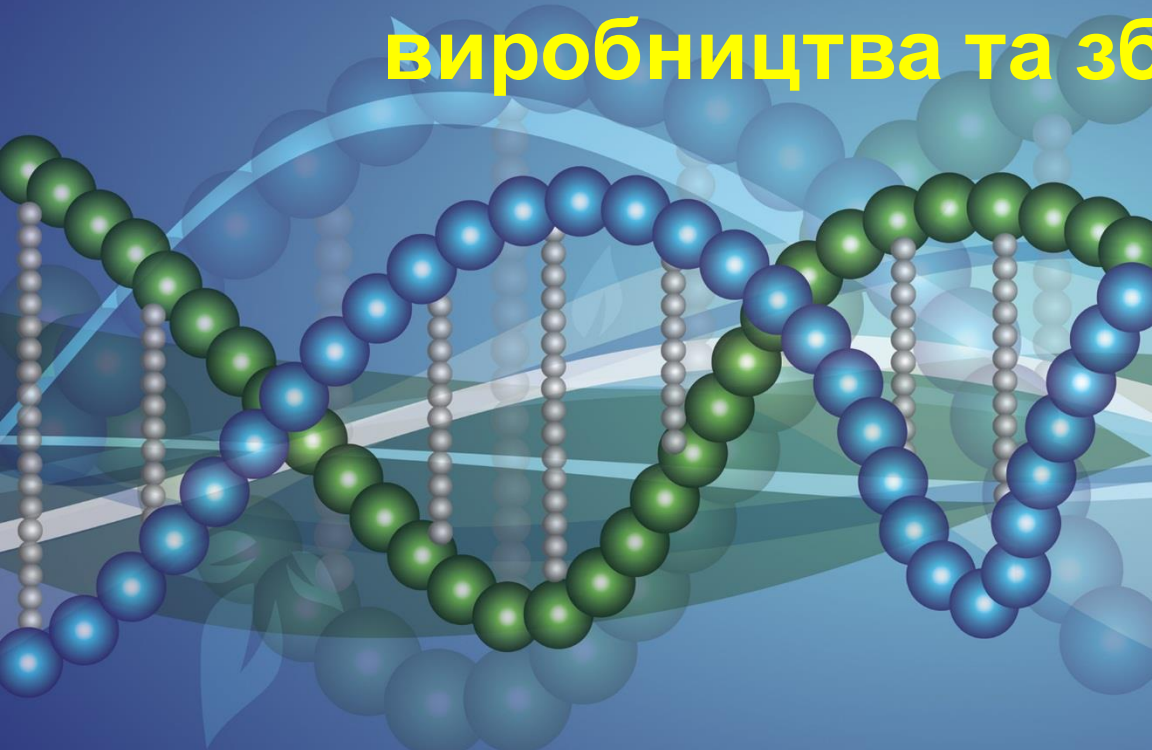




Сучасні вимоги ДФУ до контролю якості біологічних лікарських засобів під час розробки, виробництва та зберігання



Кишинець Неля

с.н.с відділу ДФУ

ДП «Фармакопейний центр»

керівник наукових напрямів ДФУ:
«Біологічні методи аналізу та їх статистична обробка», «Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські засоби»





Біологічний лікарський засіб (БЛЗ) *(Biological products, biological medicinal product)*

— лікарський засіб, що містить як активний інгредієнт біологічну речовину.
Біологічна речовина — речовина, що виробляється біологічним джерелом або екстрагується з нього

Біологічні лікарські засоби одержують шляхом:

- культивування штамів мікроорганізмів і клітин еукаріотів
- екстракції речовин з біологічних тканин (включаючи тканини людини, тварин і рослин)
- застосування методів генної інженерії
- технології рекомбінантної ДНК
- контрольованої експресії генів, що кодують біологічно активні білки у прокаріотів та еукаріотів (зокрема трансформовані клітини ссавців, гібридомної технології та моноклональних антитіл)
- репродукції живих агентів у культурах клітин, ембріонах чи тваринах
- за допомогою інших високобіотехнологічних процесів, пов'язаних з різними, одержаними шляхом переносу генів біомолекулами та/або біологічно модифікованими клітинами, що є діючими речовинами або частинами діючих





Біологічні лікарські засоби — це як **фармацевтичні препарати**, так і біологічні агенти (**діючі речовини**), **нерозфасовані** лікарські засоби та препарати у великоємній упаковці (**in bulk**)

Біологічні лікарські засоби — це *алергени, антигени, вакцини, цитокіни, інтерферони, імуномодулятори* бактеріального походження, *моноклональні антитіла*, а також ті, що створені *на основі органів і тканин*, лікарські засоби, які одержують з плазми людини та тварин (*альбуміни, фактори згортання крові, інтерферони, імунні сироватки, імуноглобуліни*), *пробіотики* та ін.

Для характеристики та визначення якості **біологічних лікарських засобів** необхідна комбінація **фізико-хімічних і біологічних випробувань**, а також оцінка технологічного процесу та його контроль





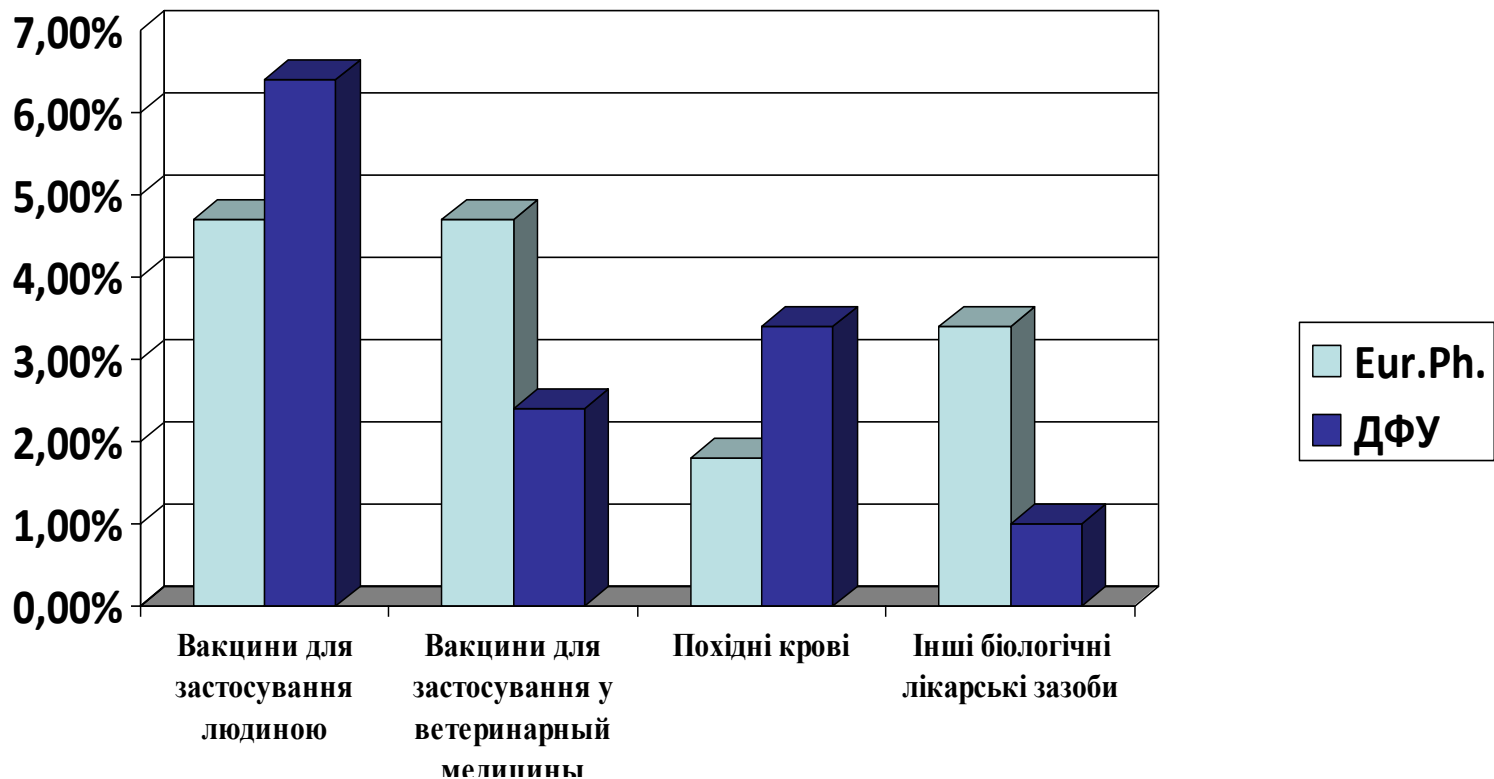
Імунологічні лікарські засоби (*Immunological medicinal products*) — лікарські засоби, призначені для використання в практиці гуманної та ветеринарної медицини з метою лікування, специфічної профілактики, діагностики стану імунітету (*in vivo*) людини, а також засоби, терапевтична та/або діагностична дія яких спрямована на корекцію (стимуляцію, модуляцію), а також діагностику імунної системи та виявлення збудників інфекційних хвороб тварин

Імунобіологічні лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині (Ветеринарні імунобіологічні засоби) (*Immunological veterinary medicinal products*) — засоби, одержані з використанням біологічних агентів за допомогою біотехнології, терапевтична та/або діагностична дія яких спрямована на корекцію (стимуляцію, модуляцію), а також діагностику імунної системи та виявлення збудників інфекційних хвороб тварин.

До них належать **алергени, антигени, вакцини (анатоксини), імуносироватки тощо**



Кількість монографій на біологічні лікарські засоби в загальному обсязі фармакопейних статей становить близько 15% у Eur.Ph. та близько 12% у ДФУ





Активний розвиток світового ринку біологічних лікарських засобів

Біологічні лікарські засоби (БЛЗ) відкрили нові можливості в терапії захворювань, які важко піддаються лікуванню: **аутоімунних, інфекційних, онкологічної патології, цукрового діабету, розсіяного склерозу, артриту, та ін.**

В даний час на світовому ринку присутні близько **250** біопрепаратів і більше **300** знаходяться в стадії розробки

За оцінками компанії Ernst & Young, сумарний обсяг капіталізації **міжнародних біотехнологічних компаній у 2014 р. оцінювався у 1,064 трлн дол. США.**, акумулюючи в середньому 17-20 % глобального фармацевтичного ринку.

За деякими прогнозами, **обсяг світового ринку біотехнологій до 2025 р. може досягти 2–3 трлн дол. США,** а прогнозовані темпи його **зростання по окремим сегментам складатимуть від 5–9% до 30% щорічно**





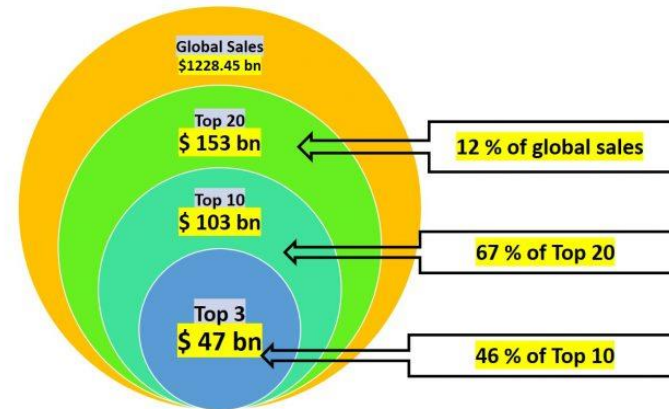
СВІТОВИЙ РИНОК БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

топ - 10 препаратів , склали 67% від вартості (\$ 103 млрд) від Top 20!
У той час як **3 кращих брендів світу** мали загальну вартість **47 мільярдів доларів.**

Humira, Keytruda і Revlimid були найбільшими фармацевтичними блокбастерами в 2020 році

Contribution of 2020 Top Selling Drugs to Global Pharmaceutical Sales

Усі 3 бренди залишаються незмінними на своїх позиціях з 2019 року.
На 3 найкращих препаратів припадає **46%** загальної вартості продажів із **10 найкращих** і **31%** із **20** провідних фармацевтичних препаратах.



Comparison of Value Growth (2020)

Global Pharma Sales	Top 20 drugs	Top 10 drugs	Top 3 drugs
0.93 %	5.81 %	10.29 %	12 %



Джерело: <https://www.pharmadigicoach.com/top-selling-drugs-by-2020-sales>.



№ п/п	Бренд	Назва субстанції	Фарм. компанія	Терапія/клас ліків	Запуск в США	Світовий продаж у 2020 році (млрд \$США)	Ціна, \$
1	Хуміра	Адаліумаб	Ебві	Ревматичні захворювання/ інгібітори TNF-альфа	2003 рік	20.4	6240 - 2 компл.
2	Кейтруда	Пембролізумаб	Merck & Co.	Хіміотерапія раку/ Моноклональні антитіла до PD-1	2015 рік	14.4	10 188,11 – 2 фл.
6	Еулеа	Афліберцепт	Регенерон / Байер	Волога макулярна дегенерація / Антиангіогенні офтальмологічні засоби	2011 рік	8.4	1941 – 40 мг/мл
7	Стелара	Уstekіумаб	Янссен	Імуносупресанти/ інгібітори інтерлейкіну	2009 рік	7.9	12 637 – 45 мг/0,5 мл
8	Опдіво	Ніволумаб	BMS	Хіміотерапія раку/ Моноклональні антитіла до PD-1	2015 рік	7.9	1189 – 4 мл
11	Enbrel	Етанерцепт	Amgen	Протиревматичні засоби/інгібітори TNF-альфа	1998 рік	6.37	6240 – 4 мл
12	Превенар 13	Пневмококова 13-валентна кон'югована вакцина	Pfizer	Пневмококова вакцина	2010 рік	5,95	200,00
14	Авастин	Бевацизумаб	Рош	Хіміотерапія раку /інгібітори VEGF/VEGFR	2004 рік	5.32	842 – 4 мл
16	Окревус	Окрелізумаб	Рош	Моноклональні антитіла проти розсіяного склерозу / CD20	2017 рік	4.61	17 789 – 10 мл
17	Ритуксан	Ритуксимаб	Рош/ Фармстандарт	Ревматичні захворювання, хіміотерапія раку/ протиревматичні засоби, моноклональні антитіла CD20	1998 рік	4.52	990 – 10 мл
20	Remicade	Інфліксимаб	J&J	Ревматичні захворювання/протиревматичні засоби	1998 рік	4,195	1229 – 1 флакон



Монографії на біологічні лікарські засоби у ДФУ

ЗАГАЛЬНІ МОНОГРАФІЇ – 10 (із них 2 для ветеринарної медицини)

Алергени (Алергенні продукти)

Вакцини для застосування людиною

Вакцини для застосування у ветеринарній медицині

Імуносіроواتки для застосування у ветеринарній медицині

Імуносіроواتки тварин для застосування людиною

Ліпосомальні лікарські засоби *N*

Моноклональні антитіла для застосування людиною

Лікарські засоби з ризиком передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин

Лікарські засоби одержувані за допомогою технології рекомбінантної ДНК

Лікарські засоби одержувані за допомогою ферментації

Живі біотерапевтичні лікарські засоби для застосування людиною

ТЕКСТИ

5.6. Кількісне визначення інтерферонів

5.14. Лікарські засоби, переносники генів, для застосування людиною





Монографії на біологічні лікарські засоби у ДФУ

МОНОГРАФІЇ НА СУБСТАНЦІЇ - Гепарини (3), Імуноглобуліни (14), Інсуліни (13), Інтерферони (3) Плазма крові (2), Гормони (3), Туберкулін, Амінокислоти, Вітаміни

МОНОГРАФІЇ НА ВАКЦИНИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ – 58
(із них 4 національні)

МОНОГРАФІЇ НА ВАКЦИНИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ – 30 (+16 проєктів для ДФУ 2.6)

МОНОГРАФІЇ НА ІМУНОСИРОВАТКИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЮДИНОЮ – 8

МОНОГРАФІЇ НА ІМУНОСИРОВАТКИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ – 4 (3 національні)





Лікарські засоби, одержувані за допомогою технології рекомбінантної ДНК (рДНК)

Лікарські засоби, одержувані за допомогою технології рекомбінантної ДНК (рДНК) (Products of recombinant DNA (rDNA) technology), виробляють, використовуючи генетичні модифікації, за яких ДНК, що кодує необхідний продукт (фармацевтичну біологічну субстанцію), вводять зазвичай за допомогою плазмід або вірусного вектора у підхожий мікроорганізм або культуру клітин, де ця ДНК експресується та транслюється у білок

Одержані субстанції (**білки, пептиди та їх похідні**) є діючою речовиною лікарських засобів

До таких лікарських засобів належать **вакцини** з використанням рекомбінантних білків (HBsAg, білки вірусу папіломи та ін.), **цитокіни**, **моноклональні антитіла**, **фактори плазми крові людини (інтерферони, інтерлейкіни)**, **рецептори клітин колонієстимулюючого фактора** та інші рекомбінантні білки



МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА

- Це антитіла, які виробляються ідентичними імунними клітинами, які клоновані з однієї клітини-попередника (В-лімфоцита), які специфічні до одного антигену.
- Можуть вироблятися проти будь-якого природного антигену (найчастіше це білки, полісахариди, білкова оболонка вірусу, пухлинні або пошкоджені клітини, токсини), який можуть зв'язувати дані антитіла.
 - Можуть використовуватись як для виявлення специфічного антигену в організмі, так і для його зв'язування та його знешкодження.
 - **Застосування:** для діагностики - різних гематологічних захворювань для лікування різноманітних онкологічних, ревматологічних], деяких неврологічних захворювань (розсіяний склероз]), пульмонологічних захворювань
 - у трансплантології для профілактики реакції відторгнення трансплантату.
Назви усіх моноклональних антитіл, що застосовуються в медицині, мають закінчення «-маб» (скорочення, яке з англійської мови перекладається «monoclonal» (моноклональні) «antibodies» (антитіла)).
 - Моноклональні антитіла визначені як найбільший клас продуктів, отриманих за допомогою біотехнологій.



ВАКЦИНИ

- **препарати, що містять антигени, здатні викликати у людини або тварин специфічну та активну імунну реакцію до інфекційного агента чи токсину або його антигена.**
- Імунні відповіді охоплюють індукцію вроджених та адаптивних (клітинних, гуморальних) частин імунної системи.
- *Бактеріальні вакцини, що містять цілі клітини*
- *Бактеріальні вакцини, що містять бактеріальні компоненти*
- *Бактеріальні анатоксини (токсоїди)*
- *Вірусні вакцини*
- *Синтетичні антигенні вакцини*
- *Комбіновані вакцини* – багатокомпонентні препарати, до складу яких входять різні антигени, які вводяться одночасно (різні антигенні компоненти призначені захистити від різних штамів або типів одного мікроорганізму та/або різних мікроорганізмів)
- *Адсорбовані вакцини* – в препараті антиген адсорбований на мінеральний ад'ювант (алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, кальцію фосфат або інші придатні адсорбенти)



ІМУНОСИРОВАТКИ тварин для застосування людиною

- Рідкі або ліофілізовані препарати, що містять очищені **імуноглобуліни** або **фрагменти імуноглобулінів**, одержані із сироватки або плазми імунізованих тварин різних видів.
- Імуноглобуліни або фрагменти імуноглобулінів здатні специфічно нейтралізувати або зв'язувати антигени, які були використані під час імунізації.
- До антигенів належать **мікробні** або **інші токсини**, **антигени людини**, **суспензії бактеріальних або вірусних антигенів**, **отрути змій, скорпіонів і павуків**.
- Препарат призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового уведення після розведення



Лікарські засоби, одержані за допомогою ферментації

Лікарські засоби, одержані за допомогою ферментації (*Products of fermentation*) — активні або неактивні субстанції для фармацевтичного застосування, одержані як непрямі генні продукти в результаті контрольованого процесу ферментації

Їх одержують порціями або методом безперервної ферментації з подальшими стадіями екстракції, концентрації, очищення та виділення

До них належать **вітаміни, антибіотики, амінокислоти, алкалоїди та полісахариди**

Це первинні або вторинні метаболіти немодифікованих або модифікованих традиційними способами або за допомогою технології рекомбінантної ДНК мікроорганізмів, таких як бактерії, гриби (дріжджові та плісеневі) та мікроводорості



ЖИВІ БІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Живі біотерапевтичні лікарські засоби (*Live biotherapeutic products*) (LBP, ЖБЛЗ) – це лікарські засоби, що містять живі мікроорганізми (бактерії або дріжджові гриби) для використання людиною

LBP вводять перорально або вагінально та доступні в різних фармацевтичних формах

LBP може містити один або декілька мікробних штамів з одного або різних видів мікроорганізмів. Кількість живих бактерій або дріжджових грибів визначається шляхом підрахунку життєздатних та культивованих мікроорганізмів призначеного штаму (ів).



ІМУНОГЛОБУЛИНИ

Імуноглобуліни (Ig) містяться в сироватці крові та утворюють групу близьких за структурою глікопротеїдів

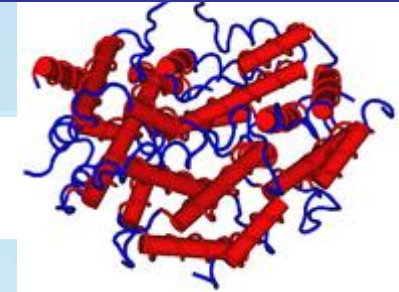
Імуноглобуліни (або протитіла чи антитіла) — білкові сполуки, які організм хребетних тварин виробляє у відповідь на антигени (чужорідні речовини) що потрапляють до крові, лімфи або тканин організму, з метою знищити або нейтралізувати потенційно небезпечні з них — бактерії, віруси, отрути та деякі інші речовини

Кожне **антитіло (Ig)** зв'язується їх специфічним антигеном, подібно до того, як кожний ключ відкриває лише один замок

Відомо 5 класів імуноглобулінів людини: G, M, A, D, E (IgG, IgM, IgA, IgD та IgE)

Імуноглобулін класу IgG найпоширеніший та має підкласи: IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4 (знайдені в сироватці крові в різних концентраціях)





ІНТЕРФЕРОНИ

Інтерферони (лат. interferona, лат. inter — між + ferens — переносник) (IFN/ІФН) — клас низькомолекулярних глікопротеїнів, що виділяються клітинами організмів більшості хребетних тварин у відповідь на вторгнення чужорідних агентів, таких як віруси, деякі інші паразити та ракові білки

Завдяки інтерферонам клітини стають несприйнятливими по відношенню до цих агентів.

Інтерферони володіють протівірусною, антибластомною, протипухлинною, імуностимулюючою та ін. видами активності

Механізм дії інтерферонів полягає у викликанні каскаду реакцій, що приводять до руйнування дволанцюжкових РНК та деяких інших молекул

ІФН- α і ІФН- β мають протівірусну дію, а ІФН- γ — протипухлинну, імуномодулювальну, радіопротекторну, цитостатичну

Інтерферони належать до великого класу білків, відомих як цитокіни, молекули, які використовуються для зв'язку між клітинами, щоб викликати захисну функцію імуної системи, які допомагають подолати патогенів



АЛЕРГЕНИ

Алергени (*Allergen products*) — фармацевтичні препарати, одержані з екстрактів природних вихідних матеріалів, що містять алергени, які є речовинами, що викликають і/або провокують алергічні реакції. Значна частина алергічних компонентів має білкову природу. Алергени призначені для *in vivo* діагностики або лікування алергічних захворювань, що пов'язані з цими алергенами

Алерген — антиген зовнішнього середовища, що ініціює реакцію гіперчутливості негайного типу





АЛЕРГЕНИ різновиди за походженням

побутові: домашній пил, книжковий пил, дафнії

епідермальні: хутро, пух, перо, лупа, екскременти, слина домашніх тварин, епідерміс людини

інсектні: синантропні мікрокліщі, таргани, жалячі і кровосисні комахи, павукоподібні

пилкові: пилок рослин

харчові: потенційно — будь-який продукт харчування, але особливо — червоні фрукти (полуниця, малина, абрикос, цитрусові), молоко, риба і морепродукти, шоколад, горіхи

лікарські: потенційно — будь-які лікарські препарати, в тому числі і протиалергічні

грибкові: частіше плісневі та дріжджові гриби, як компонент домашнього пилу

гельмінтні: антигени аскарид, гостриків, волосоголовців та інших гельмінтів





Лікарські засоби з ризиком передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин

Лікарські засоби з ризиком передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин (Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies) — лікарські засоби, які одержані з тканин або секретів тварин, чутливих до трансмісивних спонгіформних енцефалопатій, окрім випадків експериментального зараження

До них належать усі субстанції або препарати, одержані з таких тварин, а також усі субстанції або препарати, до складу яких як діючі або допоміжні речовини входять продукти, одержані з подібних тварин або які були використані у виробництві, наприклад, як сировина або джерело сировини, вихідний матеріал або реактив



СУБСТАНЦІЇ, які одержані з тканин або секретів тварин, чутливих до трансмісивних спонгіформних енцефалопатій

Колаген

Желатин

Кров і похідні крові великої рогатої худоби

Похідні жиру

Вугілля тваринного походження

Молоко та похідні молока

Похідні шерсті

Амінокислоти

Пептони





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- Необхідно продемонструвати, що спосіб виробництва *гарантує стабільний вихід* серії, аналогічної серії з підтвердженою клінічною *ефективністю, імуногенністю та безпечністю для людини*.
- Необхідно встановити специфікації лікарського засобу включно з випробуваннями у процесі виробництва.
- Де це обґрунтовано та дозволено, *певні випробування можуть бути пропущені*, якщо можна продемонструвати, наприклад валідаційними дослідженнями, що виробничі процеси забезпечують постійне одержання лікарського засобу, який витримує випробування.
- Методи виготовлення мають забезпечувати підтримку адекватних імуногенних властивостей, одержання безпечних препаратів і запобігати забрудненню сторонніми агентами.
- БЛЗ, наскільки це можливо, мають бути вільні від інгредієнтів, які, як відомо, викликають токсичні, алергічні або інші небажані реакції в людини.
- Можуть бути введені відповідні добавки, включно зі стабілізаторами або ад'ювантами (солі алюмінію, мурамілу дипептид, виділений з мікобактерій, токсин кашлюка, цитокіни тощо).
- *Пеніцилін і стрептоміцин не використовують на жодній стадії виробництва, а також не додають у кінцеву продукцію; можуть бути використані для приготування середовищ для головних посівних серій*



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Субстрати для розмноження.** Якщо у виробництві БЛЗ використовують матеріали тваринного або людського походження, вони мають витримувати загальні вимоги статті «*Вірусна безпека*» (5.1.7) разом із більш специфічними вимогами з вірусної безпеки, які наведені в індивідуальній монографіях та загальних статтях «*Стада курей, які вільні від патогенної мікрофлори, для виробництва та контролю якості вакцин*» (5.2.2), «*Клітинні субстрати для виробництва вакцин для застосування людиною*» (5.2.3) та «*Випробування на сторонні агенти у вірусних вакцинах для застосування людиною*» (2.6.16), за винятком інактивованих вакцин для профілактики грипу, які виготовляють з використанням яєць.



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- *«Сировина біологічного походження для виробництва клітинних і генотерапевтичних лікарських засобів» (5.2.12)*
- **ВИПРОБУВАННЯ**
 - *Специфічні*
- Вміст (наприклад, вміст білка) (2.2.29 або 2.2.25) / склад сировини
- Біологічна активність
 - *Загальні*
- Зовнішній вигляд.
- Ступінь опалесценції (2.2.1) та ступінь забарвлення (2.2.2).
- Розчинність. Осмоляльність (2.2.35). рН (2.2.3). Домішки елементів.
- Загальний білок (2.5.33). Супутні речовини. Стабілізатори. Вода (2.5.12).
- Мікробіологічний контроль стерильності (2.6.1) або мікробне забруднення (2.6.12).
- Вірусні забруднення
- Бактеріальні ендотоксини (2.6.14).
- Мікоплазми (2.6.7).





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Посівні серії / банк клітин:** ідентифікують, забезпечують відсутність сторонніх агентів або небажаних речовин у головній або робочій посівній серії або банку клітин.
- **Середовище для культивування:** мають бути вільні від інгредієнтів, які, як відомо, викликають токсичні, алергічні або інші небажані реакції в людини;
- якщо додавання таких інгредієнтів необхідне, потрібно продемонструвати, що їх кількість у кінцевій серії зменшена до такого рівня, який гарантує безпечність лікарського засобу.
- **Розмноження та збір:** проводять за певних умов, підтверджують чистоту збору.
- **Контрольні клітини:** підтримують і випробовують, як зазначено в індивідуальній монографії.
- **Контрольні яйця:** підтримують і випробовують, як зазначено в індивідуальній монографії.
- **Очищення:** проводять валідовані процедури очищення.
- **Інактивація.** Інактивовані вакцини отримують із використанням валідованих процесів інактивації, які продемонстрували ефективність і постійність одержаних результатів. Там, де визнана потенційна можливість забруднення збору сторонніми агентами (наприклад, для вакцин, які виготовляють із використанням яєць зі здорових не-ВПФ-стад), процес інактивації також валідують щодо панелі репрезентативних модельних сторонніх агентів.
- Випробування ефективності процесу інактивації проводять якнайшвидше після процесу інактивації.





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Білки-носії.** Для поліпшення імуногенності та забезпечення індукції захисної реакції в дітей бактеріальні полісахаридні антигени можуть бути кон'юговані з білками-носіями.
- Білки-носії мають відповідати вимогам статті *«Білки-носії для виробництва кон'югованих полісахаридних вакцин для застосування людиною» (5.2.11).*



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- «Білки-носії для виробництва кон'югованих полісахаридних вакцин для застосування людиною» (5.2.11)
 - Бактеріальні полісахариди не здатні індукувати Т-залежну імунну відповідь В-клітин, яка необхідна для отримання реакції імунологічної пам'яті, і, як правило, характеризуються низькою імуногенністю у дітей віком до 2 років. Ці обмеження можуть бути подолані шляхом кон'югації полісахаридів з білками-носіями. Білки-носії є високо імуногенними і, кон'югуючи з бактеріальними полісахаридами, підвищують їх здатність викликати захисну імунологічну реакцію у дітей.
- Білки-носії, які на даний час використовують у полісахаридних вакцинах для застосування людиною, є анатоксинами (токсоїдами) – нетоксичні мутовані токсини, поверхневі або зовнішні білки мембран мікроорганізмів:
 - анатоксин дифтерії
 - анатоксин правця
 - дифтерійний білок CRM 197 (генетично модифікований (*Corynebacterium diphtheriae*) або отримай за допомогою рДНК (*Escherichia coli*))
 - ОМР (білковий комплекс зовнішньої мембрани *Neisseria meningitidis* групи В)
 - рекомбінантний білок D (поверхневий білок нетипованої *Haemophilus influenzae*).
 - залишкові кількості білків клітини-хазяїна, включаючи білки, які походять з вектору експресії;
 - залишкові кількості клітинної ДНК.
- Ідентифікація (придатним методом), рН (2.2.3), вміст білка (2.5.16), бактеріальні ендотоксини (2.6.14)/ пірогени (2.6.8), кількісні визначення (2.7.27), стерильність (2.6.1)



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Випробування на стерильність проміжних продуктів, що передують кінцевій нерозфасованій продукції.** Індивідуальні монографії на вакцини для застосування людиною можуть містити випробування на стерильність проміжних продуктів.
- за узгодження з уповноваженим органом, може бути замінене на випробування на наявність біозабруднення з низькою межею біозабруднення;
- заміна здійснюється на підставі результатів випробування серій та валідації процесу в разі, якщо в подальших процесах виробництва проводиться стерилізаційна фільтрація.

- **Кінцева нерозфасована продукція.**
- **Ад'юванти.** До складу вакцин можуть бути включені один або більше ад'ювантів для потенціювання та/або модулювання імунної відповіді до антигена/антигенів.
- Ад'юванти можуть входити до складу готових вакцин або додаватись окремо. Придатні характеристики та контроль якості ад'юванту/ад'ювантів окремо та в комбінації з антигеном/антигенами необхідні для стабільного виробництва.
- Установлюють специфікації якості для кожного ад'юванту окремо та в комбінації з антигеном/антигенами.





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Адсорбенти як ад'юванти.** Вакцини можуть бути адсорбовані на алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, кальцію фосфат або інші придатні адсорбенти.
- Адсорбенти готують у спеціальних умовах, які забезпечують відповідний фізичний стан і адсорбційні властивості.
- Там, де адсорбент використовується як ад'ювант і генерується *in situ* в процесі виробництва вакцин, для кожного інгредієнта та утвореного адсорбенту у вакцині встановлюють специфікації якості.
- Специфікації якості призначені для контролю, зокрема:
 - — *якісного та кількісного хімічного складу;*
 - — *фізичної форми та пов'язаних із цим адсорбційних властивостей, де це доречно і особливо, якщо ад'ювант буде присутній як адсорбент;*
 - — *взаємодій між ад'ювантом і антигеном;*
 - — *чистоти, включно з вмістом бактеріальних ендотоксинів та мікробіологічною чистотою;*
 - — *будь-яких інших параметрів, які ідентифіковані критичними для функціональності.*
- **Стабільність кожного ад'юванту** окремо або в комбінації з антигеном/антигенами, особливо для критичних параметрів, установлюють у процесі розробки.



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Антимікробні консерванти.**
- Антимікробні консерванти використовують для запобігання псуванню або побічним ефектам внаслідок мікробного забруднення вакцин протягом їх використання.
- Антимікробні консерванти не вводять у ліофілізовані БЛЗ.
- Зазвичай антимікробні консерванти не вводять в одnodозові рідкі препарати.
- Для багатодозових рідких препаратів необхідність введення ефективного антимікробного консерванта визначають з урахуванням можливого забруднення протягом використання та максимального рекомендованого терміну використання після розкриття контейнера.
- Якщо використовують антимікробний консервант, необхідно продемонструвати, що не знижується безпечність або ефективність вакцини.
- Зазвичай **не допускається використовувати антибіотики** як антимікробні консерванти.
- Ефективність антимікробного консерванта оцінюють, як зазначено в статті (5.1.3).





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Стабільність проміжних продуктів.** У процесі виробництва БЛЗ на різних стадіях одержують проміжні продукти, які часто зберігають протягом тривалого часу. Такими проміжними продуктами є:
 - — посівні серії та банки клітин;
 - — живі або інактивовані збори;
 - — очищені збори, які можуть містити токсини або анатоксини, полісахариди, бактеріальні або вірусні суспензії;
 - — очищені антигени;
 - — адсорбовані антигени;
 - — кон'юговані полісахариди;
 - — кінцева нерозфасована продукція;
 - — БЛЗ в кінцевому закупореному контейнері, які зберігають за нижчої температури, ніж та, яка використовувалася під час випробування стабільності кінцевого БЛЗ, та призначені для випуску без повторного кількісного визначення.



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Стабільність проміжних продуктів.**
- Для **проміжних продуктів** (крім тих, які використовують швидко) проводять випробування стабільності в заданих умовах зберігання для виявлення очікуваних меж розкладання.
- Для **кінцевих нерозфасованих вакцин** випробування стабільності може бути проведене на репрезентативних зразках в умовах, еквівалентних тим, які передбачені для зберігання.
- Для **кожного проміжного продукту** (крім посівних серій та банків клітин) установлюється період прийнятної придатності у визначених умовах зберігання



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Кінцева серія.**
- У випадках, де це обґрунтовано та дозволено, певні випробування, зазначені для кінцевої серії, можуть проводитися на кінцевій нерозфасованій серії, якщо підтверджено, що подальші виробничі операції не впливають на відповідність вимогам.

- **ВИПРОБУВАННЯ.**
- *Опис.*
- *Ступінь адсорбції.*
- *Термічна стабільність.*
- *Стабільність.*
- *Термін придатності.* Термін придатності діє для БЛЗ, які зберігаються в зазначених умовах.



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **ВИПРОБУАННЯ** готових лікарських засобів
- мають відповідати вимогам випробування, які зазначені в індивідуальних монографіях, включно, де це доречно, з такими:
- **pH (2.2.3), ад'юванти, алюміній (2.5.13), кальцій (2.5.14), вільний формальдегід (2.4.18), фенол (2.5.15), вода (2.5.12), об'єм, що витягається (2.9.17), бактеріальні ендотоксини (2.6.14),**
- та, відповідно до вимог індивідуальних монографій наприклад, **стерильність (2.6.1), пірогени (2.6.8), альбумін бичачий сироватковий та/або овальбумін (2.7.1), антимікробні консерванти, кількісні визначення (активність) тощо**



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **МАРКУВАННЯ**
- На етикетці зазначають:
 - — назву препарату;
 - — інформацію, що ідентифікує кінцеву серію;
 - — дозу, що рекомендується для застосування людиною, і шлях введення;
- – умови зберігання;
 - *Зазвичай у захищеному від світла місці. Якщо не зазначено інше, зберігають за температури $(5 \pm 3) \text{ }^{\circ}\text{C}$; (не допускається заморожування деяких рідких БЛЗ)*
- — термін придатності;
- — назву та кількість будь-яких антимікробних консервантів;
- — назви будь-яких антибіотиків, ад'ювантів, ароматизаторів або стабілізаторів, що входять до складу БЛЗ;
- — для вакцин, де це застосовується, вказують що вакцина адсорбована;
- — назви будь-яких компонентів, здатних викликати побічні реакції, та будь-які протипоказання щодо застосування БЛЗ;
- — для ліофілізованих БЛЗ:
 - — назву або склад і об'єм рідини, що додається для відновлення;
 - — термін придатності БЛЗ після відновлення.





Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Відтворюваність виробництва — важлива характеристика виробництва.**
- У індивідуальних монографіях наведені межі для різних випробувань, які проводяться в **процесі виробництва** та для **кінцевої серії**.
- Можуть бути як максимальне та мінімальне значення або максимальні та мінімальні допустимі відхилення близько від заданого значення.
- Необхідна відповідність зазначеним межам, але ***може бути недостатньою для забезпечення відтворюваності виробництва.***
- Тому виробник має визначити придатний механізм для демонстрації відтворюваності виробництва.
- Ці межі можуть бути згодом уточнені на статистичній основі на підставі даних виробництва.



Контроль БЛЗ щодо вимог ДФУ

- **Кількісні визначення окремих компонентів вакцин**
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики дифтерії (адсорбованої) (2.7.6)*
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики кашлюку (цільноклітинної) (2.7.7)*
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики правця (адсорбованої) (2.7.8)*
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики гепатиту А*
- *(2.7.14)*
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики гепатиту В (рДНК) (2.7.15)*
- *Кількісне визначення вакцини для профілактики кашлюку (ацелюлярної) (2.7.16)*
- *Кількісне визначення in vivo вакцини для профілактики поліомієліту (інактивованої)*
- *(2.7.20)*





ПРЕПАРАТИ КРОВІ

Як показала клінічна практика використання **цільної крові** має вузькі показання і під час багатьох патологічних процесів, що розвиваються в організмі хворого, не завжди обгрунтоване з точки зору отримання оптимального лікувального ефекту, а в деяких випадках може **становити певну небезпеку для реципієнта**, оскільки під час переливання цільної крові крім еритроцитів хворий отримує небайдужі для нього лейкоцити, тромбоцити, білки і ізоантитела

Це призводить до ізоімунізації організму реципієнта - утворення антитіл до клітинних елементів та антигенів білків плазми крові

У подальшому житті хворого (при вагітності, необхідності повторного переливання крові) ізоімунізація може стати причиною важких посттрансфузійних реакцій і не дати бажаного лікувального ефекту після переливання крові

Досягнення сучасної трансфузіології дозволили робити фракціонування крові на ряд компонентів і препаратів, під час використання яких вдається отримати більш виражений терапевтичний ефект, ніж при використанні цільної крові

Лікувальна ефективність компонентів крові залежить від повноцінності виділеної з цільної крові клітин та плазми, що володіють різною чутливістю до впливів зовнішнього середовища і часу (після заготівлі крові) виділення





Плазма крові — рідка частина крові, що містить розчинені у воді іони, неорганічні й органічні речовини, зокрема білки, вуглеводи, солі, біологічно активні речовини (гормони, цитокіни, вітаміни тощо), а також продукти клітинної дисиміляції, які підлягають виведенню із організму. У людей вона становить близько 55-60% об'єму крові.

Склад плазми:

Вода — 90%

Білки — 7,8%

Жири — 0,8-1%.

Глюкоза — 0,12%.

Сечовина та сечова кислота — 0,05%.

Мінеральні солі — 0,9%, з них найбільше припадає на долю NaCl, солі Ca, K, Mg

Плазма містить три основні фракції білків: альбуміни, глобуліни, фібриноген

Плазма людини для фракціонування - це рідка частина крові людини, яка залишається після відокремлення клітинних елементів крові, зібрана у приймач, що містить антикоагулянт, або розділена безперервною фільтрацією або центрифугуванням під час аферезу;





Контроль якості лікарських засобів, що містять компоненти крові та клітинних продуктів

- Фактори згортання крові людини та білки крові людини (12 статей)
- Плазма та інші компоненти крові людини (9 статей)
- Стовбурові гемопоетичні клітини людини
- 2.7.23 Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+
- 2.6.27. Мікробіологічний контроль клітинних продуктів
- 2.7.29. Підрахунок ядерних клітин та їх життєздатність
- 2.6.34. Кількісне визначення білків клітини-хазяїна
- 2.6.35. Кількісне визначення та характеризування залишкової ДНК клітини-хазяїна





Плазма та лікарські засоби, отримані з плазми

1. Плазма людини (у пулах і оброблена для інактивації вірусів)
2. Плазма людини для фракціонування
3. **Плазма для лабораторної діагностики *in vitro*^N**
4. Альбуміну людини розчин
5. Імуноглобулін людини анти-D
6. Імуноглобулін людини анти-D для внутрішньовенного введення
7. Імуноглобулін людини нормальний
8. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення
9. Імуноглобулін людини проти вітряної віспи
10. Імуноглобулін людини проти вітряної віспи для внутрішньовенного введення
11. Імуноглобулін людини проти гепатиту А
12. Імуноглобулін людини проти гепатиту В
13. Імуноглобулін людини проти гепатиту В для внутрішньовенного введення
14. Імуноглобулін людини проти кору
15. Імуноглобулін людини проти краснухи
16. Імуноглобулін людини проти сказу
17. Імуноглобулін людини протиправцевий
18. Інтерферону альфа-2 розчин концентрований
19. Інтерферону бета-1а розчин концентрований
20. Інтерферону гамма-1b розчин концентрований





Плазма для лабораторної діагностики *in vitro* N

- Плазма для діагностики *in vitro* – це рідка частина крові людини, яка залишається після відокремлення клітинних елементів крові, зібрана у приймач, що містить антикоагулянт, або розділену безперервною фільтрацією або центрифугуванням під час аферезу.
- Плазма для діагностики *in vitro* призначена для виготовлення медичних виробів для діагностичних цілей *in vitro* (тест-системи, тест-набори, тест-смужки, експрес-тести, діагностикуми, калібратори, контрольні речовини, тощо).
- Плазма для діагностики *in vitro* не призначена для застосування у людини або для виробництва лікарських засобів, які застосовують у людини.
- Плазма для діагностики *in vitro* має відповідати щодо донорів вимогам статті «Плазма людини для фракціонування»





Стовбурові гемопоетичні клітини людини

- Ця монографія надає стандарт підготовки та контролю якості стовбурових гемопоетичних клітин людини, які використовуються в терапії.
- Ця монографія поширюється на стовбурові гематопоетичні клітини, які не зазнали культивування або генетичної модифікації, та призначені для забезпечення успішного прищеплення, що призводить до постійного відновлення всіх ліній вироблення клітин крові до достатнього рівня та функціонування у реципієнта, гематопоез якого був компрометований, наприклад, хворобою або високими дозами хіміотерапії та / або променевої терапії, або повинен бути замінений за певних вроджених захворювань.
- Стовбурові гематопоетичні клітини можуть походити від реципієнта (**аутологічні**) або від іншої особи (**алогенні**).
- Мембранний маркер CD34 зазвичай використовується для успішної ізоляції / очищення стовбурових гемопоетичних клітин від неочищених препаратів та як показник вмісту гематопоетичних стовбурових клітин під час рутинного контролю якості.



Стовбурові гемопоетичні клітини людини

Для кожної речовини має бути представлена відповідна специфікація якості:

- - ідентифікація;
- - активність (де це можливо);
- - чистота;
- - бактеріальні ендотоксини (2.6.14) (де застосовується);
- - мікробіологічна чистота (загальна кількість життєздатних мікроорганізмів, випробування на окремі мікроорганізми))
(*Мікробіологічний контроль клітинних продуктів, 2.6.27*);
- - стерильність (2.6.1) (де застосовується);
- - вірусна безпека (5.1.7);
- - мінімізація ризику передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин через лікарські засоби для застосування людиною та у ветеринарній медицині (5.2.8).



Стовбурові гемопоетичні клітини людини

Випробування

Для різних випробувань встановлюються цільові специфікації, але вони не використовуються як жорсткі критерії прийнятності.

- *Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+ (2.7.23)*
- *Проточна цитометрія (2.7.24)*
- *Кількісне визначення колонієутворюючих клітин-попередників гемопоетину людини (2.7.28)*
- *Підрахунок ядерних клітин та їх життєздатність*
Мікробіологічний контроль клітинних продуктів (2.6.27)



МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

- Монографія поширюється на **мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)** тваринного походження для використання у ветеринарній клітинній регенеративній терапії та забезпечує стандарт їх отримання, підготовки й контролю.
- Поширюється на **алогенні МСК**, які ще **не пройшли диференціювання** або **генетичної модифікації**.
- Призначені для забезпечення успішного відновлення (регенерації) порушеної структури й, відповідно, функції ушкоджених (патологічно змінених) тканин: сухожилків, суглобових хрящів, кісток, міокарда, нирок, печінки, шкіри, щитоподібної, підшлункової та молочної залоз, ока, вуха, нервової тканини тощо.
- Це **недиференційовані клітини**, які мають здатність як до самовідновлення, так і до диференціювання в різні типи клітин, а також до експресії маркерів, характерних для недиференційованих клітин.
- Джерелом отримання мезенхімальних стовбурових клітин найчастіше є кістковий мозок і жирова тканина, рідше — інші тканини (кров, рогівка і сітківка ока, нервова і м'язова тканина, зубна пульпа, легені, печінка, серце, шкіра, шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, тканини молочної залози тощо).



Дякую за увагу

<http://sphu.org/>
ДП “Фармакопейний центр”

nelkish@gmail.com
ph.ukr.spc.biol@gmail.com

Кишинець Неля

