

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. О. Г. Корнилова*, Е. А. Хуснатдинова, М. А. Кривых,
Ю. В. Олефир

*E-mail: Kornilova@expmed.ru

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 26.03.2019

Регулирование процессов обеспечения специфической безопасности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека призвано гарантировать наличие на российском фармацевтическом рынке эффективных и безопасных препаратов. Экспертиза в рамках регистрации обеспечивает формирование условий для выпуска в обращение соответствующих по уровню безопасности препаратов. Соблюдение требований к экспертной оценке этапов фармацевтической разработки, технологического процесса с учетом контроля критических стадий производства, готовой формы препарата по показателям специфической безопасности, позволяет прогнозировать степень их негативного влияния на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую.

Ключевые слова: лекарственные препараты иммуноглобулинов человека, специфическая безопасность, экспертиза качества

DOI: 10.31857/S102872210006616-2

Адрес: 127051, Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2, ФГБУ «Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП. Корнилова Ольга Геннадьевна. Тел.: 8 (495) 625-43-48, 8 925 352 61 03 (моб.).

E-mail: Kornilova@expmed.ru

Авторы:

Корнилова О. Г., к.м.н., эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ИЦЭК МИБП, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Хуснатдинова Е. А., к.б.н., эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ИЦЭК МИБП, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Кривых М. А., к.ф.н., эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов ЦЭК МИБП. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Олефир Ю. В., д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия.

Безопасность лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного

введения (ИГЧВВ) является одним из ключевых критериев их выбора в терапии многих неотложных и иммунодефицитных состояний. Особые свойства исходного сырья (субстанции) — плазмы для фракционирования с максимально сохраненным качественным и количественным составом позволяет получать высокоэффективные препараты для заместительной терапии, практически не обладающие аллергизирующими свойствами. Однако при выделении целевых белков — иммуноглобулинов различной специфичности невозможно полностью исключить риск контаминации готового препарата белками плазмы крови, действие которых может оказаться нежелательным, например, вследствие активации калликреин-кининовой, плазминовой систем или системы свертывания крови, изменения реологических свойств крови. Расширение списка показаний к применению ИГЧВВ и диапазона их терапевтических доз в немалой степени способствуют увеличению вероятности возникновения нежелательных явлений инфу-

зионной иммуноглобулинотерапии, в том числе интраваскулярного гемолиза, гипотензии, тромбоэмболических осложнений. Экспертиза в рамках регистрации ИГЧВВ должна обеспечивать формирование условий для выпуска в обращение соответствующих по уровню безопасности препаратов.

Целью работы являлось обоснование требований к экспертной оценке специфической безопасности лекарственных препаратов ИГЧВВ.

Для оптимизации процесса экспертизы и получения адекватной оценки специфической безопасности лекарственных препаратов ИГЧВВ разработаны основные принципы, основанные на понятиях презумпции их потенциальной опасности, связанной с негативным влиянием на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую; комплексности, научной обоснованности и адекватности оценки свойств; на соблюдении баланса между уровнем специфической безопасности и терапевтической эффективности. Установлены критерии экспертной оценки материалов регистрационного досье в части описания фармацевтической разработки, технологического процесса, результатов доклинического и клинического изучения, выбора показателей качества и методов их контроля.

Документальная экспертиза материалов регистрационного досье призвана выявить технологические аспекты обеспечения соответствия качества препарата ИГЧВВ критериям безопасности, например, такие как скрининг доноров по групповой и резус-принадлежности и формирование котловой загрузки с учетом максимального содержания гемагглютининов и/или анти-Д антител, отделение криопреципитата и коагулирующих факторов, обработка ферментами, хроматографическая очистка, обработка октановой кислотой, наличие стабилизатора, обеспечивающего стабильность мономерной формы молекулы иммуноглобулина. Анализ программы доклинического изучения должен быть направлен на оценку адекватности выбора биохимических и иммунобиологических методов *in vitro*, испытаний на животных моделях для подтверждения профиля безопасности ИГЧВВ.

Обязательным является наличие исследований, позволяющих оценить влияние препарата на реологические свойства крови с учетом предполагаемых схем применения в клинической практике. Критериями экспертной оценки тромбогенного потенциала являются: активность прокоагулянтных факторов свертывания

крови; изменение неактивированного частичного тромбопластинового времени стандартной (нормальной) плазмы крови человека; изменение кинетики образования тромбина стандартной (нормальной) плазмы крови человека в тесте генерации тромбина, отсутствие тромбообразования при введении модельным животным (например, кроликам используя метод S. Wessler). Отсутствие гипотензивных свойств препарата может быть подтверждено в экспериментах на животных (крысах), но в обязательном порядке должно гарантироваться посерийным контролем содержания димеров и активатора прекалликреина. Результаты клинического исследования должны отражать оценку влияния ИГЧВВ на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую на популяции добровольцев. Особое внимание должно быть уделено лабораторной фармацевтической экспертизе лекарственных препаратов ИГЧВВ с учетом соответствия методик контроля фармакопейным методам. Контроль готовой формы препаратов ИГЧВВ обязательно включает оценку уровня антикомплементарной активности, содержания гемагглютининов и анти-Д антител, активатора прекалликреина, полимеров и агрегатов.

Экспертная оценка должна учитывать стандартизованность методики определения, которая может быть достигнута применением стандартных образцов (СО) различной квалификации. При использовании соответствующих отечественных СО возможно сопоставление качества препаратов ИГЧВВ как зарубежных, так и российских производителей по антикомплементарной активности, содержанию гемагглютининов и анти-Д антител. Пострегистрационный мониторинг обеспечивает постоянную актуализацию информации о профиле безопасности препаратов ИГЧВВ, что позволяет производителям своевременно вносить соответствующие изменения в технологический процесс и нормативную документацию с учетом рекомендаций экспертов.

Таким образом, комплексная оценка в рамках экспертизы лекарственных препаратов ИГЧВВ этапов фармацевтической разработки, технологического процесса производства, готовой формы препарата по соответствующим показателям качества, результатов доклинического и клинического исследований позволяет прогнозировать уровень их специфической безопасности и обеспечивает возможность адекватного выбора препаратов для применения в клинической практике.

**MODERN REQUIREMENTS TO THE EXPERT EVALUATION
THE SPECIFIC SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS
OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN**

© 2019 O. G. Kornilova*, E. S. Husnatdinova, M. A. Krivykh,
Y. V. Olefir

*E-mail: Kornilova@expmed.ru

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Received: 14.03.2019. **Accepted:** 26.03.2019

Regulation of processes to ensure specific safety of human immunoglobulin drugs is designed to ensure the availability of effective and safe drugs on the Russian pharmaceutical market. Expertise within the framework of registration ensures the formation of conditions for the issuance of drugs corresponding to the level of safety. Compliance with the requirements for expert evaluation of the stages of pharmaceutical development, technological process, taking into account the control of critical stages of production, the finished form of the drug in terms of specific safety, allows to predict the degree of their negative impact on the hemostatic system, complement and kallikrein-kinin.

Key words: human immunoglobulin drugs, specific safety, quality examination

Authors:

Kornilova O. G., ✉ Ph D. Expert of the Laboratory of Immunoglobulins and Blood Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. **E-mail:** Kornilova@expmed.ru;

Husnatdinova E. S., Ph D. Expert of the Laboratory of Immunoglobulins and Blood Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Krivykh M. A., Ph D. Expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Olefir Y. V., MD. General Director of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.