Գլուխ 19. Արյան պլազմայի հիմնական դոսյեի (մաստեր-ֆայլի) կազմումը

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Արյան պլազմայի հիմնական դոսյեն (մաստեր-ֆայլը) պետք է պարունակի Գրանցման ու փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի III բաժնում նշված տեղեկատվությունը: Արյան պլազմայի արտադրության համար օգտագործվող ելանյութերը պետք է համապատասխանեն Միության դեղազգոնության պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի եւ Արտադրական գործունեության կանոնների պահանջներին:

Դոնորական արյուն նախապատրաստելիս անհրաժեշտ է կատարել արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջները:

Սույն գլխի եւ սույն կանոնների 20-րդ գլխի նպատակներով կիրառվում են հասկացություններ, որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը՝

**աուդիտ՝** նախատեսված կանոններին, կարգերին եւ ընթացակարգերին համապատասխան իրապես կատարվող աշխատանքի հաստատումն ստանալու եւ ստուգվող չափորոշիչների պահպանման աստիճանը որոշելու նպատակով այդ հաստատման օբյեկտիվության գնահատման համակարգված, անկախ փաստաթղթավորված գործընթաց.

**կարանտինային պահպանում՝** արյան բաղադրիչների կամ ստացվող նյութերի (ռեագենտների) ընդունման, բացթողման կամ խոտանման սպասման ժամկետով արյան բաղադրիչների կամ ստացվող նյութերի (ռեագենտների) ֆիզիկական մեկուսացում.

**որակավորված հետազոտություններ՝** լաբորատորիայի աշխատակիցների առջեւ դրված խնդիրները կատարելիս վերջիններիս կոմպետենտությունը (աշխատանքը) գնահատելու նպատակով, մշտական հիմունքով անցկացվող հետազոտություններ՝ արտաքին աղբյուրի կողմից պատրաստված կույր նմուշների անալիզի ձեւով.

**պլազմա՝** մարդու արյան հեղուկ մաս, որում արյան բջիջները գտնվում են կախույթային վիճակում.

**թորզատման համար պլազմա**՝ հակամակարդիչ պարունակող ընդունիչում հավաքված արյունից բջջային տարրերն առանձնացնելուց հետո մնացած կամ անընդհատ զտման կամ ցենտրիֆուգման օգնությամբ առանձնացված եւ պլազմայից ստացվող դեղապատրաստուկների արտադրության համար նախատեսված՝ մարդու արյան հեղուկ մաս.

**հետագծելիություն՝ պլազմա արտադրողի՝** դոնորից մինչեւ նշանակման տեղ (ռեցիպիենտ, դեղապատրաստուկներ արտադրող, օգտահանման տեղ) եւ հակառակ ուղղությամբ արյան կամ դրանից ստացված արյան բաղադրիչների առանձին միավորը հսկելու ունակություն.

**պլազմայի պուլ՝** վիրուսային մարկերների մասով փորձարկվող պլազմայի մի քանի չափաբաժնի առաջին միասեռ միավորում (օրինակ՝ կրիոնստվածքը հեռացնելուց հետո).

**ռետրոսպեկտիվ անալիզ՝** մինչեւ տվյալ բացասական դոնացիան առնվազն 6 ամսվա ընթացքում նախորդ դոնացիաների հետադարձ հսկման եւ լրացուցիչ փորձարկման միջոցով կատարվող՝ պլազմայի միավորի ոչ բացթողման (բացասական դոնացիայի) դեպքում ըստ ստանդարտ օպերացիոն ընթացակարգի անցկացվող եւ փաստաթղթավորվող գնահատում՝ անկախ այն առաջացրած ցանկացած հետեւյալ պատճառից՝

դոնորի անհամապատասխանությունը դոնորի համար առողջության չափորոշիչներին.

վիրուսային մարկերների մասով նախկինում բացասական դոնորի մոտ ցանկացած վիրուսային մարկերի մասով դրական հետագա դոնացիայի առկայությունը.

վիրուսային մարկերների մասով պլազմայի փորձարկման պրոցեդուրաների խախտումը.

**դոնորի մոտ**՝ պլազմայից ստացվող պատրաստուկի միջոցով հնարավոր կերպով փոխանցվող ազդակից առաջացող ինֆեկցիոն հիվանդության զարգացումը (հեպատիտ A վիրուս, հեպատիտ B վիրուս, հեպատիտ C վիրուս եւ հեպատիտի այլ վիրուսներ, ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2, ինչպես նաեւ այլ կարեւոր ինֆեկցիոն ազդակներ).

դոնորի մոտ Կրեյցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության (ԿՅՎՀ) զարգացումը.

արյան ռեցիպիենտի մոտ հեմոտրանսֆուզիոն ինֆեկցիայի զարգացումը կամ արյան բաղադրիչում դրա հայտնաբերումը (հայտնաբերման կասկածը), որը հսկվում է մինչեւ դոնորը.

**պլազմայի հիմնական դոսյեի սերտիֆիկատ**՝ փաստաթուղթ, որով անդամ պետության լիազորված մարմինը (փորձագիտական կազմակերպությունը) հավաստում է պլազմայի որակի համապատասխանությունը Միության դեղագրքի հոդվածներին (մենագրություններին), իսկ դրանց բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի հոդվածների (մենագրությունների) հոդվածներին, ինչպես նաեւ Արտադրական գործունեության կանոններին.

**արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություն՝** կազմակերպություն կամ միավորում, որը պատասխանատու է մարդու արյան կամ արյան բաղադրիչների հավաքման եւ փորձարկման որեւէ ասպեկտի համար՝ դրանց կիրառության նպատակից անկախ, ինչպես նաեւ դրանց մշակման, պահպանման եւ իրացման համար, եթե դրանք նախատեսված են փոխներարկման համար: Հասկացությունն իր մեջ չի ներառում դոնորական արյան եւ դրա բաղադրիչների կլինիկական կիրառում իրականացնող բժշկական կազմակերպությունների կառուցվածքային ստորաբաժանումները.

**պլազմայի պաշարների պահպանում՝** որոշակի ժամանակահատվածում (հայտատուի կողմից հիմնավորվող) պլազմայի միավորների պահպանվածությունն ապահովող գործընթաց, որի դեպքում թույլատրվում է ցանկացած կասկածելի դոնացիաների հանում մինչ դրանց օգտագործումը՝ պլազմայի պուլերի ձեւավորման նպատակով.

**արյան (պլազմայի) նախապատրաստման կենտրոն՝** հավաքման համար նախատեսված հարթակ (ներառյալ փորձարկման հարթակը) կամ տարածք, որտեղ հավաքվում է արյուն կամ պլազմա (հնարավոր մշակմամբ եւ պահպանմամբ):

2. Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող յուրաքանչյուր հաստատություն պետք է ստանա անդամ պետության լիազորված մարմնի հավանությունն այդ պետության՝ արյան եւ դրա բաղադրիչների դոնորության մասին օրենսդրությանը համապատասխան: Դեղապատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվող պլազմայի վերամշակման, պահպանման եւ փոխադրման գործունեություն իրականացնող՝ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունը պետք է Արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխանության մասով տեսչական ստուգում անցնի:

Պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառվում է պլազմայի ստանալու պահից մինչեւ պուլի ձեւավորումը դրա մասին ընդհանուր տեղեկատվությունը, որը կարեւոր է բոլոր միջանկյալ թորամասերի (ներառյալ կրիոնստվածքը), այն դեղամիջոցների կամ բժշկական արտադրատեսակների մեջ մտնող օժանդակ եւ ազդող նյութերի արտադրության համար, որոնց վրա տարածվում է պլազմայի հիմնական դոսյեն:

3. Պլազմայի հիմնական դոսյեի սերտիֆիկացման ընթացակարգը պարտադիր չէ կրիոնստվածքի եւ ցանկացած այլ միջանկյալ արգասիքի արտադրության ընթացքում պլազմայի հիմնական դոսյեն օգտագործելիս: Պլազմայի պուլից սկսվող արտադրական գործընթացի մասին տեղեկությունները չեն ընդգրկվում պլազմայի հիմնական դոսյեի մեջ: Դրանք նշվում են դեղապատրաստուկի, բժշկական արտադրատեսակի կամ մինչ գրանցումը կլինիկական հետազոտության փուլերում գտնվող նոր մշակվող դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի համապատասխան բաժիններում:

4. Պլազմայի հիմնական դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել ամբողջ տեղեկատվությունը՝ սույն գլխին համապատասխան: Հարկավոր չէ տալ հղումներ պլազմայի այլ հիմնական դոսյեներում առկա տվյալներին:

5. Սույն գլխում նկարագրված են պլազմայի հիմնական դոսյեի կառուցվածքը եւ պլազմայի մասին տվյալները, որոնք անհրաժեշտ է ներկայացնել պլազմայի հիմնական դոսյեի կազմում պլազմայի նախապատրաստման պահից մինչեւ այն պուլում միավորելը կամ ներառել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում, եթե չի կիրառվում պլազմայի հիմնական դոսյեի սերտիֆիկացման ընթացակարգը:

6. Պլազմայի հիմնական դոսյեի մասով Միության եզրակացություն (սերտիֆիկատ, վկայական) ներկայացնող՝ գրանցման հավաստագրի հայտատուները կամ իրավատերերը պետք է վկայակոչեն արյան պլազմայից (այսուհետ՝ արյան պատրաստուկներ) ստացված յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պլազմայի հիմնական դոսյեն: Թույլատրվում է վկայակոչել պլազմայի մի քանի հիմնական դոսյեներ: Եթե տեղեկատվությունը վերաբերում է կոնկրետ դեղապատրաստուկի (օրինակ՝ սպեցիֆիկ իմունագլոբուլինների պատրաստուկների արտադրության ժամանակ օգտագործվող դոնորների իմունացման սխեմա), այն անհրաժեշտ է ներառել արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեի 2.3.S բաժնում: Նշված տեղեկատվությունը չի ներառվում պլազմայի հիմնական դոսյեում՝ բացառությամբ սույն գլխում դիտարկված դեպքերի:

2. Պլազմայի հիմնական դոսյեի տարեկան արդիականացումը

7. Պլազմայի հիմնական դոսյեում առկա տեղեկատվությունն անհրաժեշտ է յուրաքանչյուր տարի արդիականացնել եւ ներկայացնել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին)՝ ուսումնասիրման եւ հաստատման համար:

8. Պլազմայի հիմնական դոսյեի արդիականացման փաստաթղթերը պետք է ներառեն հետեւյալ տեղեկատվությունը՝

ա) բոլոր փոփոխությունների եւ թարմացումների համառոտ նկարագրությունը.

բ) փոփոխությունների ցանկը (ներառյալ տարվա ընթացքում հաստատված, ինչպես նաեւ կատարման համար պլանավորվող բոլոր փոփոխությունները, որոնց մասով հայտը ներկայացվում է արդիականացման համար)՝ սույն գլխի թիվ 1 հավելվածով սահմանված ձեւով: Նշված ցանկում պետք է բերվեն ճշգրիտ հղումներ՝ նշելով պլազմայի գործող հիմնական դոսյեի էջերը եւ գլուխները.

գ) չկատարված պարտավորությունների մասին ամբողջ տեղեկատվությունը (այն միջոցների մասին, որոնք նախատեսվում է ձեռնարկել պլազմայի հիմնական դոսյեի փորձաքննություն անցկացրած անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) որոշումներին համապատասխան) եւ նախորդ փորձաքննություններին առնչվող՝ դրանց վերաբերող տվյալները.

դ) պլազմայի ամփոփ հիմնական դոսյեն, որը պետք է ներառի բոլոր փոփոխությունները եւ արդիական տեղեկատվությունը՝ պլազմայի հիմնական դոսյեի նախորդ սերտիֆիկատի ստացման պահից սկսած (սկզբնական կամ տարեկան թարմացվող), այդ թվում՝

արդիական համաճարակաբանական տվյալները եւ դրանց գիտական գնահատումը.

պլազմայի հիմնական դոսյեի 1.1 բաժնի արդիականացումը՝ նշելով պատրաստուկների այն ցանկը, որոնց մասին տեղեկությունները նշված են պլազմայի հիմնական դոսյեի առաջին սերտիֆիկատի եւ պլազմայի հիմնական դոսյեի գործող սերտիֆիկատի տրամադրման հայտում: Ցանկը պետք է արդիականացվի պատրաստի դեղապատրաստուկների եւ դրանց ստացման համար պլազմայի աղբյուրի միջեւ փոխադարձ կապ հաստատելու նպատակով: Այդ ցանկի արդիականացումը չի վերաբերում պլազմայի հիմնական դոսյեի փոփոխություններին: Գրանցման հավաստագրերի բոլոր իրավատերերին, որոնք օգտագործում են պլազմայի պուլավորման փուլից սկսած արտադրական գործընթացի փոփոխության հանգեցնող պլազմայի նոր աղբյուր, անհրաժեշտ է Գրանցման ու փորձաքննության կանոնների թիվ 19 հավելվածին համապատասխան՝ դեղապատրաստուկների գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելու մասին հայտ ներկայացնել: Մնացած դեպքերում պլազմայի նոր աղբյուրի օգտագործման դեպքում գրանցման դոսյեում այդ փոփոխությունը կատարելու անհրաժեշտությունը որոշվում է կատարվող փոփոխության՝ պատրաստի դեղապատրաստուկի որակի վրա փոփոխության ազդեցության աստիճանով.

պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.3 եւ 2.3 բաժինների արդիականացումը: Ընդ որում, տվյալ բաժինների փոփոխությունները չեն դասվում պլազմայի հիմնական դոսյեի փոփոխություններին, այլ են պլազմայի նախորդ հիմնական դոսյեում ներկայացված տեղեկատվության արդիականացումն են (սկզբնական կամ տարեկան).

պլազմայի հիմնական դոսյեի 1.3 բաժնից վերանայված ճանապարհային քարտեզը (եթե կիրառելի է).

երրորդ երկրներից եւ (կամ) հաստատություններից նախկինում ստացված՝ պլազմայի հետագա ստացման եւ վերամշակման գործում մասնակցությունից հրաժարվելու կամ դոնորական նյութերի եւ պլազմայի պուլերի թեստավորման կամ արյան համար կոնտեյների (կոնտեյներների) մասին տեղեկատվությունը՝ մասնակցությունից հրաժարումների առկայության դեպքում.

տեսչական ստուգման կամ աուդիտի արդյունքներով արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների արդիական կարգավիճակը.

պլազմայի պուլերի որակավորված հետազոտություններում մասնակցության մասին թարմացված տվյալները (թեստավորվող վիրուսային մարկերների անվանումները, այդ թվում՝ պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.2 բաժնում բերված նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնոլոգիայի կիրառմամբ).

ե) ցուցակներ (ցանկեր), որոնք ներառում են՝

նախորդ տարվա ընթացքում տեղի ունեցած՝ ՄԻԱՎ-ով կամ հեպատիտ A, B կամ C վիրուսներով՝ պլազմայի պուլում ներառված դոնորական նյութի վարակման նշանների ռետրոսպեկտիվ հայտնաբերման դեպքերը: Այդ դեպքերի ցանկը պետք է կից ներկայացվի՝ չնայած գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ՝ արյան պատրաստուկների անվտանգության վերահսկմամբ զբաղվող անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին) ՄԻԱՎ-ով կամ հեպատիտով՝ պլազմայի պուլում ավելացված դոնորական նյութի վարակման նշանների հայտնաբերման ցանկացած դեպքի մասին ծանուցելու պարտավորությունների առկայությանը.

արյան թորզատման ձեռնարկությունում նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնոլոգիայի կիրառմամբ վիրուսային մարկերների մասով թեստավորման դրական արդյունքներով դոնացիաների թիվը: Եթե մինիպուլերի նշված թեստավորումն անցկացվում է պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատիրոջ կողմից, ապա դրանում անհրաժեշտ է արտացոլել թեստավորման արդյունքները (նշելով ստուգված մինիպուլերի քանակը եւ դրական արդյունքներ ցուցաբերած դոնորական արյան նմուշների քանակը): Անցած տարիների մասով տվյալները նշվում են, եթե դրանք արդիական են այն սերիաների համար, որոնք կարող են գտնվել շրջանառության մեջ (օրինակ՝ այն ժամանակահատվածի մասին տեղեկատվություն, երբ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունը ակտիվ կերպով պլազմա է մատակարարել):

3. Պլազմայի հիմնական դոսյեի կառուցվածքը

9. Պլազմայի հիմնական դոսյեն ներառում է հետեւյալ բաժինները՝

բաժին 1. «Պլազմայի հիմնական դոսյեի ընդհանուր տեղեկատվությունը (ռեզյումեն)».

բաժին 1.1 «Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների ցանկը».

բաժին 1.2 «Պլազմայի անվտանգության ապահովման ընդհանուր ռազմավարությունը».

բաժին 1.3 «Պլազմայի մատակարարման շղթայի ընդհանուր լոգիստիկան.

բաժին 2. «Ելանյութերի մասին տեխնիկական տեղեկատվությունը».

բաժին 2.1 «Պլազմայի ծագումը (աղբյուրը)».

բաժին 2.1.1 «Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը, ինչպես նաեւ հեմոտրանսմիսիվ ինֆեկցիաների մասին համաճարակաբանական տվյալները».

բաժին 2.1.2 «Անհատական դոնացիաների եւ պլազմայի պուլերի թեստավորում իրականացնող՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը».

բաժին 2.1.3 «Արյան (պլազմայի) դոնորների ընտրության (հեռացման) չափորոշիչները».

բաժին 2.1.4 «Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություններում դոնացիաների հետագծելիության համակարգը».

բաժին 2.2 «Պլազմայի որակը եւ անվտանգությունը».

բաժին 2.2.1 «Համապատասխանությունը Միության դեղագրքի հոդվածներին կամ անդամ պետությունների դեղագրքերի հոդվածներին».

բաժին 2.2.2 «Ինֆեկցիոն ազդակների առկայության մասով արյան (պլազմայի) անհատական դոնացիաների եւ արյան (պլազմայի) պուլերի հետազոտություն՝ ներառյալ անալիտիկ մեթոդների մասին տեղեկությունները եւ պլազմայի պուլերի համար՝ կիրառվող մեթոդների վալիդացման մասին տվյալները».

բաժին 2.2.3 «Արյան եւ պլազմայի նախապատրաստման համար կոնտեյներների տեխնիկական բնութագրերը, այդ թվում՝ օգտագործվող հակամակարդիչների լուծույթների մասին տեղեկատվությունը».

բաժին 2.2.4 «Պլազմայի պահպանման եւ փոխադրման պայմանները».

բաժին 2.2.5 «Կարանտինային պահպանման պրոցեդուրա».

բաժին 2.2.6 «Պլազմայի պուլի բնութագրերը».

բաժին 2.3 «Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկ արտադրողի եւ (կամ) թորզատման ձեռնարկությունների՝ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների հետ փոխգործակցության համակարգը»:

4. Պլազմայի հիմնական դոսյեի կազմելուն ներկայացված պահանջները

Բաժին 1.1 Պլազմայի հիմնական դոսյեի
«Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների ցանկը»

10. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 1.1 բաժնում նշվում է բոլոր այն դեղապատրաստուկների ցանկը, որոնց վրա այն տարածվում է՝ ներառյալ գրանցված դեղապատրաստուկները եւ անդամ պետությունների լիազորված մարմիններում (փորձագիտական կազմակերպություններում) ուսումնասիրվող պատրաստուկները՝ ըստ 1-ին աղյուսակում բերված ձեւի գրանցման նպատակով:

Աղյուսակ 1

# Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների ցանկի ձեւը

| Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկի անվանումը | Առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է) | Գրանցման հավաստագրի մասին տեղեկությունները (եթե կիրառելի է) |
| --- | --- | --- |
| դեղամիջոցը | բժշկական արտադրատեսակը | ամսաթիվը, համարը | ում կողմից է տրված  | գրանցման հաստատման ամսաթիվը (առկայության դեպքում) |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

Ծանոթագրություններ.

1. Որպես դեղապատրաստուկի անվանում՝ անհրաժեշտ է օգտագործել դրա բաղադրության մեջ մտնող հիմնական ազդող նյութի անվանումը (օրինակ՝ մակարդման VIII, IX գործոն, ներերակային ներմուծման համար մարդու իմունագլոբուլին, մարդու ալբումին):

2. Անհրաժեշտ է կազմել առանձին ցանկեր՝

պլազմայից անջատված՝ որպես ազդող նյութ՝ սպիտակուցներ պարունակող դեղապատրաստուկների.

իրենց կազմում արյան կամ պլազմայի կայուն սպիտակուցներ պարունակող բժշկական արտադրատեսակների.

նոր մշակվող դեղապատրաստուկների.

այլ արտադրողների վաճառվող միջանկյալ թորամասերի՝ ներառյալ կրիոնստվածքները.

իրենց բաղադրության մեջ արյան կամ պլազմայի կայուն սպիտակուցներ պարունակող դեղապատրաստուկների (օրինակ՝ որպես օժանդակ նյութեր կամ հիմնական ազդող նյութեր) մասով:

11. Բացի այդ՝ պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատիրոջ եւ երրորդ կողմ հանդիսացող ընկերությունների միջեւ պայմանագրերի եւ (կամ) համաձայնագրերի առկայության դեպքում անհրաժեշտ է նույնպես ներկայացնել իրենց բաղադրության մեջ արյան կամ պլազմայի կայուն ածանցյալներ պարունակող դեղամիջոցների ցանկը (օրինակ՝ ազդող նյութեր, օժանդակ նյութեր, կայունարարներ):

Բաժին 1.2 Պլազմայի հիմնական դոսյեի

«Պլազմայի անվտանգության ապահովման ընդհանուր ռազմավարությունը»

12. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 1.2 բաժնում ներառվում են պլազմայի պուլի ընդհանուր անվտանգության մեջ դրա ստացման կարեւոր փուլերից յուրաքանչյուրի (սկսած արյան (պլազմայի) հավաքումից մինչեւ պուլի ձեւավորումը) ներդնման՝ կատարված գնահատման արդյունքները:

13. Բաժնում նույնպես անհրաժեշտ է ներառել տեղեկատվություն այն մասին, թե ինչպես են փոխկապված պլազմայի պուլի ստացման տարբեր գործընթացները եւ թե ինչպես է դա թույլ տալիս ապահովել պլազմայի ստացվող պուլի ընդհանուր անվտանգությունը: Այդ տեղեկատվությունը պետք է ավարտվի այն բանի գնահատմամբ, թե որքանով պլազմայի պուլի ստացման յուրաքանչյուր փուլում հաշվի են առնվում հետեւյալ գործոնները՝

կոնկրետ դոնորական պոպուլյացիայում գրանցված հեմոտրանսմիսիվ ինֆեկցիաների մասին համաճարակաբանական տվյալները.

սկզբնական դոնորներից ստացված դոնացիաների օգտագործման չափորոշիչները (եթե կիրառելի է).

դոնորների ընտրության չափորոշիչների համակարգը, այդ թվում՝ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությամբ տառապող դոնորների հեռացմանն ուղղված միջոցները.

դոնացիաների սքրինինգը եւ համապատասխան դեպքերում մինիպուլերի հետ աշխատանքի ռազմավարությունը, պլազմայի պուլերի թեստավորումը.

պլազմայի պուլերի համար վիրուսային բեռնվածության սահմանները եւ պլազմայի պուլի թույլատրելի չափսերը, ինչպես նաեւ պլազմայի պուլերի պաշարների պահպանման եւ պլազմայի պուլերի ռեստրոսպեկտիվ անալիզի պրոցեդուրաները:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել պլազմայի թեստավորման անցկացման սխեման (օրինակ՝ դիագրամի տեսքով) եւ պուլերի (պլազմայի մինիպուլերի) թեստավորման ռազմավարությունը հաստատելու համար պլազմայի հավաքման, թեստավորման, պահպանման եւ փոխադրման ընթացքում կազմակերպության կողմից ընդունվող՝ պլազմայի պուլի անվտանգության ապահովմանն ուղղված միջոցների համակարգի միասնականությունը:

Անհրաժեշտ է նկարագրել պլազմայի արտադրական պուլում վիրուսներով կոնտամինացված դոնացիաների հայտնվելու ենթադրվող մնացորդային ռիսկը:

Բաժին 1.3 Պլազմայի հիմնական դոսյեի

«Պլազմայի մատակարարման շղթայի ընդհանուր լոգիստիկան»

14. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 1.3 բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել լոգիստիկայի քարտեզը, որում մանրամասն նկարագրվում է պլազմայի մատակարարման շղթան՝ դրա հավաքումից մինչեւ պուլում միավորելը: Լոգիստիկայի քարտեզում նշվում են արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող բոլոր հաստատությունները, ինչպես նաեւ արյան կամ պլազմայի մշակման, պահպանման եւ փոխադրման մեջ մասնակցած հաստատությունները եւ նկարագրվում է դրանց փոխադարձ կապը: Լոգիստիկայի քարտեզում անհրաժեշտ է արտացոլել պլազմայի պուլի փոխադրման ամբողջ շղթան (այդ թվում՝ սահմանների հատման եւ մաքսային հսկողության մասին, ինչպես նաեւ ներմուծող երկրի մասին տվյալները):

Բաժին 2. Պլազմայի հիմնական դոսյեի

«Ելանյութերի մասին տեխնիկական տեղեկատվությունը»

15. Արյան պատրաստուկների որակը եւ անվտանգությունը պայմանավորված է պլազմայի աղբյուրով եւ այդ դեղապատրաստուկների հետագա արտադրական գործընթացներով: Պլազմայի նախապատրաստումը, թեստավորումը, վերամշակումը, պահպանումը եւ փոխադրումը՝ արյան պատրաստուկների որակի ապահովման վրա ազդող գործոններ են:

16. Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունները պետք է՝

արյան նախապատրաստման եւ թեստավորման մասով հետեւեն արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրությանը.

պլազմայի արդյունաբերական եղանակով ստացման եւ (կամ) վերամշակման հետ կապված գործունեության մնացած բոլոր տեսակների մասով անցնեն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների կողմից Արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխանության մասով տեսչական ստուգում եւ կատարեն Միության դեղագրքին համապատասխանող պլազմայի որակի ապահովման մասով պահանջները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի՝ պլազմայի որակի ապահովման մասով պահանջները:

17. Եթե արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունը օգտագործում է շարժական կամ ժամանակավորապես սարքավորված արյան (պլազմայի) նախապատրաստման կենտրոններ, ապա դրանց աշխատանքը պետք է կազմակերպվի արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող այն հաստատությունում գործող որակի կառավարման համակարգի օգտագործմամբ, որին դրանք վերաբերում են:

18. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2 բաժնում անհրաժեշտ է աղյուսակի տեսքով ներկայացնել արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների անվանումների եւ գտնվելու վայրի հասցեների ցանկերը՝ ներառյալ ցանկացած ենթակապալառու կազմակերպություն, որոնք իրականացնում են դոնորային նյութերի նախապատրաստում եւ (կամ) թեստավորում, պահպանում եւ փոխադրում կամ պլազմայի պուլերի թեստավորում:

Բաժին 2.1.1 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը, ինչպես նաեւ հեմոտրանսմիսիվ ինֆեկցիաների մասին
համաճարակաբանական տվյալները»

19. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.1 բաժնում ներառվում է արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների մասին տեղեկատվությունը սույն գլխի թիվ 2 հավելվածով սահմանված ձեւով, որը պարունակում է արյան հավաքագրում իրականացնող այն հաստատությունների անվանումների եւ գտնվելու վայրի հասցեների ցանկը, որտեղից մատակարարվում է պլազման:

Եթե օգտագործվում են շարժական կամ ժամանակավորապես սարքավորված կենտրոններ, ապա պլազմայի հիմնական դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունների հետ փոխադարձ կապի մասին համառոտ տեղեկատվությունը: Անհրաժեշտ է փաստաթղթերով հաստատել, որ այդ շարժական կամ ժամանակավորապես սարքավորված կենտրոններն աշխատում են որակի կառավարման նույն համակարգի պահպանմամբ, որը գործում է արյան հավաքագրում իրականացնող այն հաստատությունում, որին դրանք վերաբերում են, ինչպես նաեւ նշել պլազմայի այն մատակարարներին, որոնց ներկայացվում են հատուկ պահանջներ (օրինակ՝ հակառեզուսային պլազմայի մատակարարներ):

20. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.1 բաժնում բերված է արյան հավաքման եւ վերամշակման այն աշխատանքների համառոտ նկարագրությունը, որոնք անցկացվում են արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատություններում: Ապացուցելու համար այն, որ պլազման ստացվել է պետության լիազորված մարմնի կողմից հավանություն ստացած՝ արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունից, նշվում է վերջին տեսչական ստուգման անցկացման ամսաթիվը եւ արդյունքները:

Եթե արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություններից որեւէ մեկը հանվել կամ ժամանակավոր հեռացվել են արյան (պլազմայի) նախապատրաստման աշխատանքից, ապա դրանք հարկավոր է թվարկել առանձին աղյուսակում՝ նշելով հանելու ամսաթիվը եւ պատճառները:

21. Դոնացիաների բնութագրերը։ Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.1 բաժնում արյան հավաքագրում իրականացնող յուրաքանչյուր հաստատության համար նշվում է դոնացիայի համար դոնորներին դրամական փոխհատուցման մասին տեղեկատվությունը, այդ թվում՝ վճարման ձեւը:

Բաժին 2.1.2 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Անհատական դոնացիաների եւ պլազմայի պուլերի թեստավորում իրականացնող՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը»

22. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.2 բաժնում ներառվում է անհատական դոնացիաների եւ պլազմայի պուլերի թեստավորում իրականացնող հաստատությունների (կենտրոնների) մասին, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը՝ սույն գլխի թիվ 3 հավելվածով սահմանված ձեւով:

23. Անհրաժեշտ է նշել թեստավորում կատարող լաբորատոր կենտրոնները՝ թեստավորում իրականացնող հաստատություններից յուրաքանչյուրի համար: Եթե որեւէ թեստավորում (օրինակ՝ հաստատող) անցկացվում է առանձին լաբորատոր կենտրոններում, դրանք անհրաժեշտ է թվարկել ցանկի տեսքով:

24. Այն դեպքում, երբ լաբորատոր կենտրոններն այլեւս չեն ներգրավվում թեստավորման մեջ (ընդմիշտ կամ ժամանակավորապես), դրանք անհրաժեշտ է թվարկել առանձին աղյուսակում՝ նշելով թեստավորման անցկացումը դադարեցնելու ամսաթիվը եւ պատճառը:

Բաժին 2.1.3 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Արյան (պլազմայի) դոնորների ընտրության (հեռացման) չափորոշիչները»

25. Անհրաժեշտ է հաստատել, որ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող յուրաքանչյուր հաստատությունում պահպանվում են արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրությամբ եւ Միության դեղագրքով նախատեսված՝ արյան (պլազմայի) դոնորների ընտրության (հեռացման) չափորոշիչները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերով նախատեսված չափորոշիչները:

Բաժին 2.1.4 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություններում դոնացիաների հսկման համակարգը»

26. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.4 բաժնում անհրաժեշտ է՝

համառոտ նկարագրել արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունից մինչեւ արյան պատրաստի պատրաստուկներ եւ հակառակ ուղղությամբ յուրաքանչյուր դոնացիայի հսկման գործող համակարգը՝ ներառյալ այն լաբորատորիան, որտեղ անցկացվել է թեստավորումը.

ներկայացնել արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրության, Արտադրական գործունեության կանոնների պահանջների կատարման փաստաթղթային հաստատումը (հատկապես հսկման մասով՝ ներառյալ դոնացիաների նույնականացման, մակնշման եւ հաշվառման վարման ընթացակարգերը): Եթե արյան (պլազմայի) նախապատրաստման գործում ներգրավված է մի քանի հաստատություն կամ երկիր, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել հաստատություններից յուրաքանչյուրում կամ երկրներից յուրաքանչյուրում հսկման կիրառվող համակարգի մասին տեղեկատվությունը.

ներկայացնել տեղեկատվություն այն մասին, որ ապահովվում է հսկումը, եթե արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունները փակ են (մշտապես (կամ) ժամանակավորապես) եւ (կամ) դադարել են պլազմա մատակարարել: Եթե արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունը չի գործում, ապա անհրաժեշտ է նշել փաստաթղթերի պահպանման համար պատասխանատուին.

ներկայացնել տեղեկատվություն եւ այն միջոցների համակարգի հիմնավորում, որոնք ձեռնարկվելու են կարանտինային պահպանման ընթացքում հանված դոնացիաների ռետրոսպեկտիվ հայտնաբերման դեպքում:

Բաժին 2.2.1 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Համապատասխանությունը Միության դեղագրքի հոդվածներին կամ անդամ պետությունների դեղագրքերի հոդվածներին»

27. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.1.1 բաժնում ներառվում են՝

պլազմայի որակի՝ Միության դեղագրքի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների պահանջներին, ինչպես նաեւ այն կոնկրետ դեղապատրաստուկներին ներկայացվող պահանջներին համապատասխանությունը հաստատող տվյալները, որոնց մասով կան Միության դեղագրքի կամ անդամ պետությունների դեղագրքերի մասնավոր հոդվածներ.

պլազմայի արտադրության պայմանների նկարագրությունը՝ ներառյալ սառեցումը եւ պահպանումը արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող յուրաքանչյուր հաստատությունում: Միության դեղագրքի պահանջների, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ սառեցման եւ պահպանման պայմաններին վերաբերող՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջների կատարման մասին տեղեկությունները ձեւակերպվում են աղյուսակի տեսքով (ըստ սույն գլխի թիվ 2 հավելվածով նախատեսված ձեւի)՝ նշելով պլազմայի նշանակությունը եւ կայուն կամ անկայուն սպիտակուցներ անջատելու համար նախատեսված պլազմայի ստացման մասով պահանջների կատարումը: Պլազմայի սառեցման պայմանները պետք է հաստատվեն վալիդացիոն հետազոտություններով:

Բաժին 2.2.2 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Ինֆեկցիոն ազդակների առկայության մասով արյան (պլազմայի) անհատական դոնացիաների եւ արյան (պլազմայի) պուլերի հետազոտություն՝ ներառյալ անալիտիկ մեթոդների մասին տեղեկությունները եւ կիրառվող մեթոդների վալիդացման մասին տվյալները` պլազմայի պուլերի համար»

28. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.2 բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել հետեւյալ տեղեկությունները՝

ինֆեկցիաների մարկերների պարունակության սքրինինգի համար անցկացվող թեստավորման մասին՝ արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրության եւ Միության դեղագրքի պահանջների, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջների համաձայն.

այլ սքրինինգային թեստերի մասին:

Տեղեկությունները ներկայացվում են ըստ 2-րդ աղյուսակում բերված ձեւի:

Աղյուսակ 2

Ինֆեկցիոն ազդակների առկայության մասով արյան (պլազմայի) անհատական դոնացիաների եւ արյան (պլազմայի) պուլերի հետազոտության արդյունքները

| Թեստի տեսակը | Թեստավորվող նմուշը |
| --- | --- |
| անհատական դոնացիա | մինիպուլը (չափսը) (անհրաժեշտության դեպքում) | պլազմայի պուլը |
| Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածինը (HBsAg)  |  |  |  |
| ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի հակամարմինները |  |  |  |
| ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի հակածինները |  |  |  |
| ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի ՌՆԹ |  |  |  |
| Հեպատիտ C վիրուսի հակամարմինները |  |  |  |
| Հեպատիտ В վիրուսի ԴՆԹ |  |  |  |
| Հեպատիտ C վիրուսի ՌՆԹ |  |  |  |
| B19 պարվովիրուսի ԴՆԹ |  |  |  |
| Այլ թեստեր (նշել անվանումը) |  |  |  |

29. Մինիպուլներում միավորվող անհատական դոնացիաների թեստավորման մասին տեղեկությունները պետք է պարունակեն մինիպուլի չափսի եւ անցկացված թեստավորման հիմնավորում եւ մանրամասն տեղեկատվություն:

30. Անհրաժեշտ է նշել, արդյոք բոլոր մինիպուլերը (պուլերը) միանման են անցնում թեստավորումը (օրինակ՝ մինիպուլի չափսը, թեստավորվող վիրուսային մարկերի տեսակը): Տարբերությունների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է նկարագրել ընտրված ռազմավարության դեպքում մինիպուլերի թեստավորման տարբերությունը: Անհրաժեշտ է նկարագրել անհատական դոնացիայի (պուլի) հաստատման կամ խոտանման չափորոշիչները եւ կրկնակի թեստավորումն անցկացնելու սկզբունքները:

31. Ինֆեկցիոն ազդակների առկայության մասով արյան (պլազմայի) անհատական դոնացիաների եւ արյան (պլազմայի) պուլերի թեստավորում անցկացնելիս օգտագործվում են 3-րդ աղյուսակում տրված ախտորոշիչ հավաքածուներ եւ թեստ-համակարգեր:

Աղյուսակ 3

Թեստավորման համար, այդ թվում՝ նուկլեինաթթուների ընդլայնման ամպլիֆիկացման մեթոդով, օգտագործվող ախտորոշիչ հավաքածուների եւ թեստ-համակարգերի ցանկը

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Թեստի տեսակը | Թեստավորման մեթոդը | Կոմերցիոն ախտորոշիչ հավաքածուի եւ (կամ) թեստ-համակարգի անվանումը | Արտադրողը | Միությունում կիրառման համար թույլտվության առկայությունը (առկա է/առկա չէ) | Նշանակությունը | Թեստավորման անցկացման լաբորատորիա  |
| անհատական դոնացիաները | պլազմայի մինիպուլերը (պուլերը) |
| Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածինը (HBsAg) |  |  |  |  |  |  |  |
| ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի հակամարմինները |  |  |  |  |  |  |  |
| Հեպատիտ C վիրուսի հակամարմինները |  |  |  |  |  |  |  |
| Հեպատիտ C վիրուսի ՌՆԹ |  |  |  |  |  |  |  |
| B19 պարվովիրուսի ԴՆԹ |  |  |  |  |  |  |  |
| Այլ թեստեր (նշել անվանումը) |  |  |  |  |  |  |  |

Ենթաբաժին 2.2.2.ա. Պլազմայի հիմնական դոսյեի
«Անալիտիկ մեթոդների վալիդացումը»

Անհատական դոնացիաների թեստավորումը

Շճաբանական մարկերները

32. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.2.ա ենթաբաժնում անհրաժեշտ է հաստատել, որ յուրաքանչյուր անհատական դոնացիայի թեստավորումն անցկացվում է ախտորոշման հավաքածուի եւ թեստ-համակարգերի կիրառման մասով արտադրողի հրահանգին համապատասխան: Պարտադիր չէ ներկայացնել անդամ պետություններում գրանցված կոմերցիոն հավաքածուների եւ թեստ-համակարգերի օգտագործման առնչությամբ արտադրողի հրահանգների պատճենները եւ վալիդացման մասով նյութերը: Անդամ պետություններում կիրառման համար չթույլատրված՝ *in vitro* ախտորոշման համար բժշկական արտադրատեսակների օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել բժշկական նշանակության արտադրատեսակների տվյալ խմբին ներկայացվող *in vitro* պայմաններում ախտորոշիչ կիրառման նպատակով պահանջներին համապատասխանության ապացույցներ: Անհրաժեշտ է հաստատել կիրառման համար թույլատրված in vitro ախտորոշման համար բժշկական արտադրատեսակներին համապատասխանող՝ շճակոնվերսիայի ժամանակահատվածում վիրուսների ենթատեսակների եւ վիրուսային մարկերների հայտնաբերման այդպիսի հավաքածուների զգայունության համանմանությունը:

Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդը

33. Անհատական դոնացիաների մինիպուլերի թեստավորման ժամանակ նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի համար անդամ պետություններում կիրառման համար չթույլատրված ախտորոշման հավաքածուների եւ թեստ-համակարգերի օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է համառոտ նկարագրել ընտրված անալիտիկ մեթոդները (ֆիրմայի սեփական հավաքածուները կամ կոմերցիոն հավաքածուները, ինչպես նաեւ ներկայացնել վալիդացման մասին հաշվետվությունների ռեզյումե, որում պետք է ներառվեն սպեցիֆիկության, հայտնաբերման սահմանի եւ կայունության մասին տվյալները: Մինիպուլերի թեստավորման ժամանակ նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի համար անդամ պետություններում գրանցված ախտորոշման հավաքածուների եւ թեստ-համակարգերի օգտագործման դեպքում անալիտիկ մեթոդների նկարագրություն եւ վալիդացման մասին ռեզյումե չի պահանջվում: Անհրաժեշտ է ներկայացնել անհատական դոնացիաների թեստավորման համար հավաքածուների զգայունության սահմանի մասին տեղեկատվությունը:

Վիրուսային մարկերների մասով պլազմայի պուլի (պուլերի) թեստավորումը

34. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.2.ա բաժնում վիրուսային մարկերների մասով պլազմայի պուլերի թեստավորում իրականացնող յուրաքանչյուր լաբորատորիա պետք է ներկայացնի՝

յուրաքանչյուր օգտագործվող անալիտիկ մեթոդի նկարագրությունը եւ վալիդացման մասին համապատասխան հաշվետվությունները, այդ թվում՝ սույն կանոնների 22-րդ եւ 23-րդ գլուխների պահանջներին համապատասխան.

պլազմայի չափսով պայմանավորված՝ յուրաքանչյուր թեստավորվող վիրուսային մարկերի հայտնաբերման համար օգտագործվող մեթոդների զգայունության մասին տեղեկատվությունը:

Պլազմայի պուլի (պուլերի) թեստավորումը նուկլեինաթթուների
ամպլիֆիկացման մեթոդով

35. Պլազմայի պուլերի թեստավորման համար օգտագործվող նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման բոլոր մեթոդները պետք է բավարարեն Միության դեղագրքի պահանջները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջները: Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդով պլազմայի պուլի թեստավորում իրականացնող յուրաքանչյուր լաբորատորիա պետք է ներկայացնի յուրաքանչյուր օգտագործվող մեթոդի նկարագրությունը եւ վալիդացման մասին հաշվետվությունները: Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդով հեպատիտ С վիրուսի ՌՆԹ պարունակության որոշումը պարտադիր թեստավորում է՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան: Անհրաժեշտ է անցկացնել հեպատիտ С վիրուսի ՌՆԹ-ի հայտնաբերման համար օգտագործվող նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի վալիդացում եւ հաստատել հեպատիտ С վիրուսի բոլոր գենոտիպերի հայտնաբերման համար մեթոդի պիտանիությունը: Եթե պլազմայի հիմնական դոսյեում բերված արյան պատրաստուկների ցանկը ներառում է ներերակային կամ միջմկանային ներմուծման համար հակառեզուսային իմունագլոբուլինի դեղապատրաստուկներ եւ (կամ) պլազմա (պուլում միավորված եւ վիրուսինակտիվացված), ապա անհրաժեշտ է անցկացնել В19 պարվովիրուսի ԴՆԹ-ի հայտնաբերման մասով թեստավորում նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի օգտագործմամբ՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան: В19 պարվովիրուսի ԴՆԹ-ի պարունակությունը պետք է համապատասխանի առավելագույն թույլատրելի մակարդակին՝ Միության դեղագրքի պահանջների համաձայն, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ առավելագույն թույլատրելի մակարդակին՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

Որակավորման հետազոտությունները

36. Արյան ստուգման լաբորատորիաները պետք է մասնակցեն որակավորման հետազոտություններին եւ ներկայացնեն մասնակցության մասին հաշվետվություն (նշելով թեստավորվող վիրուսային մարկերների ամսաթիվը):

Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.3 բաժին

«Արյան եւ պլազմայի նախապատրաստման համար կոնտեյներների տեխնիկական բնութագրերը, այդ թվում՝ օգտագործվող հակամակարդիչների լուծույթների մասին տեղեկատվությունը».

37. Արյան եւ դրա բաղադրիչների նախապատրաստման համար օգտագործվող՝ արյան համար մանրէազերծ կոնտեյներները պետք է գրանցվեն անդամ պետություններում որպես բժշկական արտադրատեսակներ: Այն դեպքում, երբ մանրէազերծ կոնտեյներները գրանցված չեն անդամ պետություններում, անհրաժեշտ է ներկայացնել ընդունված ստանդարտներին դրանց համարժեքության հիմնավորումը: Անդամ պետություններում չգրանցված կոնտեյներների մասին տեղեկատվությունը պետք է ներառի հետեւյալ տեղեկությունները՝

օգտագործվող պլաստիկ նյութի ծագումը եւ որակը.

արյան համար նախատեսված կոնտեյների կազմի մեջ մտնող ցանկացած պոլիմերային նյութի եւ հարակցանյութի անվանումը, որոնք կարող են ազատվել կոնտեյների ներսում՝ ներկայացնելով վնասի պատճառման ռիսկի բացակայության ապացույց.

մանրէազերծման կիրառվող պրոցեդուրաները եւ դրանց վալիդացումը.

հետքային քանակություններում թունավոր նյութերի բացակայության ապացույցները կամ առկայության հաստատումը.

հակամակարդիչների օգտագործվող լուծույթների բաղադրության եւ որակի՝ Միության դեղագրքին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխանությունը.

ընտրված կոնտեյներներում պահպանման ժամանակ պլազմայի կայունությունը հաստատող իրական դիտարկման ռեժիմում ստացված տվյալները:

38. Արյան եւ պլազմայի նախապատրաստման համար կոնտեյներների տեխնիկական բնութագրերը, այդ թվում՝ հակամակարդիչների օգտագործվող լուծույթների մասին տեղեկատվությունը բերված են 4-րդ աղյուսակում:

Աղյուսակ 4

Արյան եւ պլազմայի նախապատրաստման համար կոնտեյներների բնութագրերը

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Կոնտեյների համարը | Արտադրողը | Հակամակարդիչի լուծույթը[[1]](#footnote-1) | Անդամ պետություններում կիրառման համար թույլտվությունը (առկա է/առկա չէ) |
|  |  |  |  |

Բաժին 2.2.4 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Պլազմայի պահպանման եւ փոխադրման պայմանները»

39. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.4 բաժնում ներառվում են արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների մասին տեղեկատվության մեջ ներառված՝ Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածների, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների՝ սառեցման եւ պահպանման պայմաններին ներկայացվող պահանջների կատարման մասին տեղեկությունները (նշելով պլազմայի կայուն կամ անկայուն սպիտակուցների անջատման համար նախատեսված պլազմայի ստացման մասով պահանջների կատարումը):

40. Անհրաժեշտ է նկարագրել պլազմայի պահպանման համար պատասխանատու հաստատություններից յուրաքանչյուրում պահպանման պայմանները՝ ներառյալ հետեւյալը՝

Միության դեղագրքի՝ պլազմայի պահպանման պայմաններին ներկայացվող պահանջներին համապատասխանության, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխանության հաստատումը.

պլազմայի պահպանման գործընթացում ներգրավված հաստատությունների ցանկը եւ անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից անցկացրած վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը.

պլազմայի պահպանման պայմանների նկարագրությունը (պահպանման ջերմաստիճանի առավելագույն ժամկետը):

Անհրաժեշտ է նկարագրել պլազմայի փոխադրման պայմանները՝ ներառյալ հետեւյալը՝

Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխանության, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխանության հաստատումը.

տրանսպորտային հոսքերի նկարագրությունը՝ հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություններից մինչեւ միջանկյալ պահպանման տեղերը՝ հաշվի առնելով մաքսատունը (անհրաժեշտության դեպքում) եւ արյան թորզատման ձեռնարկությունը.

փոխադրմամբ (սեփական եւ պայմանագրային) զբաղվող կազմակերպությունների ցանկը եւ անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից անցկացրած այդ կազմակերպությունների վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը.

փոխադրման պայմաններին (ժամը, ջերմաստիճանը) համապատասխանության եւ Արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխանության ապահովման համար օգտագործվող համակարգի համառոտ նկարագրությունը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել վալիդացիոն հետազոտությունների կամ փոխադրման պայմանների վալիդացման տվյալները:

Բաժին 2.2.5 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Կարանտինային պահպանման պրոցեդուրա»

41. Պլազմայի հիմնական դոսյեի 2.2.5 բաժնում պետք է մանրամասն նկարագրվի կարանտինային պահպանման կամ պլազմայի պաշարների պահպանման գործող պրոցեդուրան: Պլազմայի պահպանման համար ընտրված ժամկետն անհրաժեշտ է հիմնավորել: Անհրաժեշտ է նշել, կիրառվում է արդյոք պրոցեդուրան ամբողջ պահպանվող պլազմայի նկատմամբ կամ պարզաբանել, թե կոնկրետ որ պլազմայի նկատմամբ է այն կիրառելի:

Բաժին 2.2.6 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Պլազմայի պուլի բնութագրերը»

42. Անհրաժեշտ է նշել բոլոր այն արտադրական հարթակների գտնվելու վայրի հասցեները, որտեղ անցկացվում է պլազմայի՝ պուլերում միավորումը: Պլազմայի յուրաքանչյուր պուլի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել հետեւյալ տվյալները՝

ա) պլազմայի պուլի պատրաստումը:

Անհրաժեշտ է համառոտ նկարագրել պլազմայի պուլի պատրաստման բոլոր կիրառվող պրոցեդուրաները՝

սառեցման գործընթացը.

մինչ պուլի ձեւավորումը՝ առանձին կոնտեյներների արտաքին զննումը.

կոնտեյներների բացումը եւ պլազմայի՝ պուլում միավորումը՝ նշելով պլազմայի պուլի չափսը, պուլում միավորվող անհատական դոնացիաների քանակը եւ պուլ մտած պլազմայի լիտրերը.

բ) պլազմայի պուլից նմուշառումը:

Անհրաժեշտ է նշել նմուշառման աղբյուրը վիրուսային մարկերների պարունակության մասով թեստավորման համար (օրինակ՝ պլազմայի ընդհանուր պուլից կամ կրիոսուպերնատանտից): Անհրաժեշտ է նկարագրել նմուշառման պրոցեդուրան, նմուշների հետ ցանկացած մանիպուլյացիա (արագ սառեցումը, նախազգուշական հատուկ միջոցները եւ այլն) եւ պլազմայի պուլի նմուշների պահպանման պայմանները: Թեստավորում իրականացնող բոլոր հաստատություններում պլազմայի պուլերի թեստավորումն անցկացվում է պլազմայի հիմնական դոսյեում նշված փորձարկումներին համապատասխան:

Բաժին 2.3 Պլազմայի հիմնական դոսյեի «Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկ արտադրողի եւ (կամ) թորզատման ձեռնարկությունների՝ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների հետ փոխգործակցության համակարգը»

43. Անհրաժեշտ է ներկայացնել պայմանագրի առկայությունը հաստատող տեղեկություններ, որոնց կողմերն են արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունները եւ արտադրողը եւ (կամ) պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատերը՝ դրանց համագործակցության հաստատման, Արտադրական գործունեության կանոնների եւ արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետության օրենսդրության պահանջների կատարման համար: Բացի այդ՝ համապատասխան պայմանագիր պետք է կնքվի երրորդ կողմերի կողմից մատակարարվող միջանկյալ արգասիքի եւ արյան պատրաստուկների մասով (օրինակ՝ որպես օժանդակ նյութ օգտագործվող ալբումինի համար): Պայմանագիրը պետք է դրույթ պարունակի այն մասին, որ Արտադրական գործունեության կանոնների պահանջներին եւ արյան դոնորության ոլորտում անդամ պետության օրենսդրության պահանջներին էական անհամապատասխանության հայտնաբերման դեպքում արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունում արյան պատրաստուկներ արտադրողը պետք է դրա մասին անմիջապես տեղեկացվի: Պլազմայի հիմնական դոսյեում անհրաժեշտ է նշել, որ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող բոլոր հաստատությունները ստորագրել են նշված պայմանագրերը:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 19-րդ գլխի

**Ցանկ**

պլազմայի հիմնական դոսյեի տարեկան արդիականացման ժամանակ կատարվող փոփոխությունները (օգտագործվում է պլազմայի հիմնական դոսյեի տարեկան արդիականացման մասին հաշվետվության հետ համատեղ)

| Փոփոխությունը (արդիականացումը) | Ներկայացվել է տարեկան արդիականացման ժամանակ (հաստատվել է տարվա ընթացքում) | Փոփոխությունը եւ փոփոխության կատարման պատճառը | Տեսակը | Փոփոխության համարը | Պլազմայի հիմնական դոսյեում պրոցեդուրայի համարը | Կատարման (հաստատման) ամսաթիվը  | Ծանոթագրությունը (ամսաթիվը) | Պլազմայի գործող հիմնական դոսյեն |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Բաժին 1.1 «Պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների ցանկը» |
| Փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 1.2 «Պլազմայի անվտանգության ապահովման ընդհանուր ռազմավարությունը» |
| Փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 1.3 «Պլազմայի մատակարարման շղթայի ընդհանուր լոգիստիկա»  |
| Փոփոխությունը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.1.1 «Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը, ինչպես նաեւ հեմոտրանսմիսիվ ինֆեկցիաների մասին համաճարակաբանական տվյալները» |
| Երրորդ երկրներում արյան հավաքագրում իրականացնող լրացուցիչ հաստատությունները  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Երրորդ երկրներում արյան հավաքագրում իրականացնող բացառիկ հաստատությունները |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատության փոփարինումը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատության անվանման փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան հավաքագրում իրականացնող լրացուցիչ հաստատությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունը հանելը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառված՝ արյան հավաքագրում իրականացնող նոր հաստատության ավելացումը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում չներառված՝ արյան հավաքագրում իրականացնող նոր հաստատության ավելացումը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան հավաքագրում իրականացնող հաստատությունը հանելը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Անհատական դոնացիաների բնութագրերի փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.1.2 «Անհատական դոնացիաների եւ պլազմայի պուլերի թեստավորում իրականացնող՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատությունների, այդ թվում՝ պետության լիազորված մարմնի կողմից դրանց տեսչական ստուգման եւ հավանություն տալու մասին տեղեկատվությունը» |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառված՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատության ավելացումը կամ փոփոխությունը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում չներառված՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատության ավելացումը կամ փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառված՝ արյան ստուգում իրականացնող հաստատությունը հանելը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառված՝ պլազմայի մինիպուլերի (պուլի) ստուգում իրականացնող հաստատության ավելացումը կամ փոփոխությունը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում չներառված պլազմայի մինիպուլերի (պուլի) ստուգում իրականացնող հաստատության ավելացումը կամ փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Նախկինում պլազմայի հիմնական դոսյեում ներառված՝ պլազմայի մինիպուլերի (պուլի) ստուգում իրականացնող հաստատությունը հանելը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.1.4 «Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատություններում դոնացիաների հետագծելիության համակարգը» |
| Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունից մինչեւ արյան պատրաստի պատրաստուկներ եւ հակառակը՝ յուրաքանչյուր դոնացիայի հետագծելիության հնարավորություն ընձեռող համակարգում փոփոխությունները  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Արյան կարանտինային պահպանման պրոցեդուրայում փոփոխությունները |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.2. «Պլազմայի որակը եւ անվտանգությունը» |
| Մինիպուլերի (պուլի) անհատական դոնացիայի թեստավորման մեթոդի փոփոխությունը (սպեցիֆիկացիան) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Մինիպուլերի (պուլի) անհատական դոնացիայի թեստավորման համար ախտորոշման հավաքածուի (թեստ-համակարգի) փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.2.3 «Արյան եւ պլազմայի նախապատրաստման համար կոնտեյներների տեխնիկական բնութագրերը, այդ թվում՝ օգտագործվող հակամակարդիչների լուծույթների մասին տեղեկատվությունը» |
| Հատուկ նշանով մակնշմամբ՝ արյան համար լրացուցիչ կոնտեյներների օգտագործումը կամ փոխարինումը[[2]](#footnote-2) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Առանց հատուկ նշանի մակնշմամբ՝ արյան համար լրացուցիչ կոնտեյներների օգտագործումը կամ փոխարինումը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Առանց հատուկ նշանի մակնշմամբ՝ արյան համար կոնտեյներների կազմի, արտադրողի, պիտանիության ժամկետի փոփոխությունները |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Առանց հատուկ նշանի մակնշմամբ՝ կոնտեյներներից հրաժարումը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.2.4 «Պլազմայի պահպանման եւ փոխադրման պայմանները» |
| Պլազմայի պահպանմամբ (կամ) փոխադրմամբ զբաղվող հաստատությունների փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Պլազմայի պահպանման եւ փոխադրման պայմանների փոփոխությունը  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.2.5 «Կարանտինային պահպանման պրոցեդուրա» |
| Պահպանման առավել խիստ միջոցներ ներդնելը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Պահպանման ժամանակահատվածի տեւողության ավելացումը կամ կրճատումը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Բաժին 2.2.6 «Պլազմայի պուլի բնութագիրը» |
| Պուլավորման պրոցեդուրայի փոփոխությունը |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 19-րդ գլխի

**Տեղեկատվություն**

**արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունների մասին**

| Գտնվելու վայրի հասցեն | Հերթական համարը[[3]](#footnote-3) | Նախապատրաստման եւ վերամշակման եղանակը | Անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից տեսչական ստուգումը  | Միության անդամ չհանդիսացող պետության լիազորված մարմնի կողմից տեսչական ստուգումը | Աուդիտը | Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխանությունը |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| պլազմաֆերեզ | ամբողջական արյուն | նախապատրաստում (ներառյալ սառեցումը) (առկա է/առկա չէ) | անդամ պետություն | վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը | արդյունքը | երկիրը | վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը | արդյունքը[[4]](#footnote-4) | աուդիտորը | ամսաթիվը (անցկացման հաճախականությունը) |  |
| Հաստատություն 1 |
| Երկիր 1 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Հաստատություն 2 |
| Երկիր 1 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Երկիր 2 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 3

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 19-րդ գլխի

**ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆ**

**պլազմայի անհատական դոնացիաների եւ պուլերի թեստավորում իրականացնող հաստատությունների (կենտրոնների) մասին**

| Գտնվելու վայրի հասցեն | Այն հաստատության (կենտրոնի) հերթական համարը, որտեղ անցկացվում է թեստավորումը | Թեստավորումը  | Անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից տեսչական ստուգումը  | Միության անդամ չհանդիսացող պետության լիազորված մարմնի կողմից տեսչական ստուգումը | Աուդիտ |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| վիրուսի մարկերը | NAT | անդամ պետություն | վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը | արդյունքը | երկիրը | վերջին տեսչական ստուգման ամսաթիվը | արդյունքը | աուդիտորը | ամսաթիվը |
| դոնացիաները | պլազմայի պուլերը | դոնացիաները | մինիպուլերը | Պլազմայի պուլերը |
| Հաստատություն 1 |
| Երկիր 1 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 1 |  | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 2 |  | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Երկիր 2 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 3 |  | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Հաստատություն 2 |
| Երկիր 1 |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 1 |  | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Գտնվելու վայրի հասցենԿենտրոն 2 |  | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ | ⬜ |  |  |  |  |  |  |  |  |

Գլուխ 20. Արյան պատրաստուկների որակի ապահովումը

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլուխը պարունակում է ելանյութի ընտրության եւ թեստավորման, արյան պատրաստուկների արտադրության եւ որակի հսկողության կանոններ եւ ցուցումներ: Առանձին դիտարկվում են պատրաստուկների դիտարկվող խմբի վիրուսային անվտանգության ապահովմանն ուղղված ընդհանուր միջոցները:

2. Պլազման սպիտակուցների աղբյուր է, որոնք արդյունաբերական անջատման եւ մաքրման եւ (կամ) դեղամիջոցների կազմում ներառման արդյունքում ձեռք են բերում թերապեւտիկ ներուժ: Դոնորական արյան (պլազմայի) առավելագույն ռացիոնալ օգտագործման նպատակով արյան պատրաստուկներ արտադրողները կարող են իրականացնել միջանկյալ արգասիքի փոխանակում կամ օգտագործել ոչ ստանդարտ արտադրական գործընթացներ:

3. Արյան պատրաստուկները հնարավոր վտանգ են ներկայացնում դոնորական արյան միջոցով փոխանցվող վիրուսներով կոնտամինացման բարձր ռիսկի հետ կապված: Քանի որ արյան պատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվում է մեծ քանակությամբ դոնորներից ստացված պլազմայի պուլ, վիրուսներ պարունակող արյան (պլազմայի) նույնիսկ մեկ դոնացիա կարող է դառնալ արյան պատրաստուկի արտադրական սերիայի կոնտամինացման եւ դրա ներմուծումից հետո զգալի քանակության պացիենտների վարակման աղբյուր:

4. Արյան պատրաստուկները, հատկապես մակարդման գործոնների կոնցենտրատների պատրաստուկները, հանդես են գալիս որպես պացիենտների՝ մարդու իմունային անբավարարության (ՄԻԱՎ) եւ հեպատիտ С վիրուսով վարակման հնարավոր աղբյուր, ինչը պահանջում է արտադրական գործընթացի հատուկ կազմակերպում եւ դրանում՝ արյան միջոցով փոխանցվող այդ եւ այլ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման հատուկ փուլերի ներառում:

5. Արյան պատրաստուկներում նույնպես կարող են մասնակցել անթաղանթ վիրուսները: Արտադրողի կողմից տեխնոլոգիական գործընթացի կատարելագործման մասով հետազոտությունները պետք է ուղղված լինեն այնպիսի անթաղանթ վիրուսների, ինչպես օրինակ՝ հեպատիտ А եւ պարվովիրուս Բ19 հեռացման մեթոդների մշակմանը:

6. Արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովման համար ընդունվող միջոցները ներառում են՝

դոնորների ընտրությունը.

հայտնի վիրուսային ինֆեկցիաների մարկերների պարունակության մասով պլազմայի անհատական դոնացիաների եւ պուլերի թեստավորումը.

վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերի ներառումը՝ դրանց վալիդացման պարտադիր անցկացմամբ:

7. Պլազմայի վիրուսային անվտանգության ապահովմանն ուղղված լրացուցիչ միջոցներին են դասվում՝

վիրուսային ԴՆԹ-ի եւ ՌՆԹ-ի հայտնաբերման մասով փորձարկումների ընթացքում շճաբանական ախտորոշման եւ նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնոլոգիայի համար ժամանակակից թեստ-համակարգերի օգտագործումը, ինչը նպաստում է շճաբանական պատուհանի ժամանակահատվածի կրճատմանը, որի ընթացքում անհնարին է բացահայտել դոնորական նյութի վարակայնությունը.

պրիոնային ինֆեկցիայի փոխանցման (օրինակ՝ արյան պատրաստուկի միջոցով սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների փոխանցման) ռիսկի նվազեցմանը նպաստող կանխարգելիչ միջոցառումների օպտիմալացումը:

8. Սույն գլխի դրույթները տարածվում են հետեւյալ պատրաստուկների վրա՝

պլազմայից անջատված՝ որպես ազդող նյութ սպիտակուցներ պարունակող դեղապատրաստուկներ.

պլազմայից ստացված՝ որպես ազդող նյութ սպիտակուցներ պարունակող նոր մշակվող դեղապատրաստուկներ.

պլազմայից անջատված՝ դեղապատրաստուկների, այդ թվում՝ նոր մշակվողների կազմում որպես օժանդակ նյութեր օգտագործվող սպիտակուցներ.

պլազմայից անջատված՝ բժշկական արտադրատեսակներում որպես օժանդակ նյութեր օգտագործվող սպիտակուցներ:

9. Արյան պատրաստուկները արդյունաբերական եղանակով անջատված պլազմայի սպիտակուցներ են (օրինակ՝ մարդու ալբումին, արյան մակարդման գործոններ եւ իմունագլոբուլիններ):

10. Սույն գլխի որոշ բաժիններ նույնպես կարող են տարածվել արյան բջջային բաղադրիչներից անջատվող ազդող նյութերի (օրինակ՝ հեմոգլոբին) վրա:

11. Սույն գլխի դրույթները չեն տարածվում ամբողջական արյան եւ արյան բաղադրիչների, ինչպես նաեւ բժշկական նշանակությանը համապատասխան առանձին պացիենտների համար արդյունաբերական մասշտաբով արտադրվող արյան պատրաստուկների վրա, սակայն սույն փաստաթղթի շատ գլուխներ կարող են կիրառելի լինել դրանց նկատմամբ:

12. Սույն գլխի ցուցումները նույնպես տարածվում են, եթե կիրառելի է, երրորդ երկրներից ներմուծվող արյան կամ պլազմայի (որպես ելանյութ) եւ արյան պատրաստուկների վրա:

13. Թորզատման համար պլազմայի որակին եւ արյան պատրաստուկներին ներկայացվող պահանջները ներկայացված են Միության դեղագրքի հոդվածներում, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ այն անդամ պետության դեղագրքի հոդվածներում, որը ռեֆերենտ է՝ Գրանցման ու փորձաքննության կանոններին համապատասխան:

2. Ելանյութի որակի ապահովումը

14. Ելանյութի ընտրությունը եւ թեստավորումը արյան պատրաստուկների որակի ապահովման հիմնական գործոններն են: Արյան՝ պատրաստուկների միջոցով, արյան միջոցով փոխանցվող ինֆեկցիաների վարակման ռիսկի նվազեցմանն ուղղված միջոցները ներառում են ելանյութի մանրակրկիտ հսկողություն:

15. Թորզատման համար ելանյութ է համարվում ցենտրիֆուգման եւ աֆերեզի մեթոդներով դոնորների ամբողջական արյունից ստացված պլազման: Ելանյութի մասին ամբողջ տեղեկատվությունը պետք է նշված լինի սույն կանոնների 19-րդ գլխի դրույթներին համապատասխան կազմված պլազմայի հիմնական դոսյեում: Պլազմայի որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների պահանջներին:

16. Եթե արյան պատրաստուկի գրանցման հավաստագրի իրավատերն ընդունում է պլազմայի հիմնական դոսյեի սերտիֆիկատի ստացման պրոցեդուրայից չօգտվելու որոշում, ապա այդ տեղեկությունները նույնպես թույլատրվում է ներկայացնել արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S բաժնում: Պլազմայի հիմնական դոսյեն եւ արյան պատրաստուկի 3-րդ մոդուլի 3.2.S բաժնում պլազմայի մասին փաստաթղթերն անհրաժեշտ է տարեկան թարմացնել եւ ներկայացնել անդամ պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն): Արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է հիմնավորել պլազմայի մի քանի հիմնական դոսյեի օգտագործումը:

17. Սպեցիֆիկ իմունագլոբուլինների պատրաստուկների արտադրության համար պլազմայի ստացման նպատակով դոնորների իմունացումը պետք է անցկացվի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների համապատասխան հոդվածի պահանջներին համապատասխան: Հակամարմնի Rho(D) հակառեզուս պարունակող պլազմայի ստացման նպատակով` դոնորների իմունացման համար որպես հակածին օգտագործվող էրիտրոցիտների դոնորների թեստավորման ալգորիթմը, սպեցիֆիկ հակամարմիններ պարունակող պլազմայի ստացման համար օգտագործվող իմունացման սխեմաներն անհրաժեշտ է ներկայացնել արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S բաժնում: Պլազմայի հիմնական դոսյեում նշված տեղեկատվությունը չի ներկայացվում:

2.1. Ելանյութի գնահատման ժամանակ անալիզի ենթակա ռիսկի գործոնները

18. Դոնորների արյունը արյան պատրաստուկների արտադրության նպատակով՝ թորզատման համար պլազմայի ստացման աղբյուր է: Ինֆեկցիաների ոչ բոլոր հարուցիչները, որոնք կարող են լինել դոնորական արյան մեջ, ներկայացնում են դրանից ստացվող պատրաստուկների կոնտամինացման հնարավոր վտանգ:

19. Արյան պատրաստուկների հետ ասոցացված հիմնական կոնտամինանտներն են այնպիսի հեմոտրանսմիսիվ վիրուսները, ինչպես օրինակ՝ հեպատիտ А, В, С վիրուսները, ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2, պարվովիրուս В19 եւ ցանկացած այլ նոր վիրուս եւ այլ ազդակներ (օրինակ՝ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության հարուցիչը):

20. Արյան պատրաստուկները դիտարկվում են որպես վարակման հնարավոր աղբյուր նույնիսկ թեստավորման ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ ելանյութի մանրակրկիտ հսկողության անցկացման պայմանով: Անհրաժեշտ է արյան պատրաստուկների արտադրության ընթացքում վերահսկել իմունագլոբուլինների պատրաստուկների եւ մակարդման գործոնների ամբողջականության եւ կենսաբանական ակտիվության պահպանվածությունը՝ տրոմբածին եւ իմունածին նյութերի ի հայտ գալը թույլ չտալու նպատակով:

2.2. Դոնորների ընտրությունը եւ ելանյութերի թեստավորումը

21. Դոնորների ընտրությունն ու պլազմայի անհատական դոնացիաների եւ պուլերի թեստավորումը արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովման կարեւոր միջոցներ են: Արյան (պլազմայի) դոնորների ընտրության եւ հեռացման չափորոշիչները պետք է համաձայնեցվեն արյան եւ դրա բաղադրիչների դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջների հետ: Տվյալ պահանջները տարածվում են, անհրաժեշտության դեպքում, երրորդ երկրներից ներմուծվող պլազմայի վրա: Լրացուցիչ պահանջները ներկայացված են սույն կանոնների 19-րդ գլխում պլազմայի հիմնական դոսյեում:

Թեստավորումը

22. Պլազմայի յուրաքանչյուր անհատական դոնացիան, ինչպես նաեւ պլազմայի պուլերը պետք է թեստավորվեն Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների պահանջներին համապատասխան:

23. Լրացուցիչ թեստավորման անցկացումը եւ առանձին մասնագիրերի մշակումն անհրաժեշտ են արյան կոնկրետ դեղապատրաստուկների արտադրության ժամանակ օգտագործվող պլազմայի պուլերի համար (օրինակ՝ վիրուսինակտիվացված պլազմայի եւ հակառեզուսային իմունագլոբուլինի պատրաստուկների եւ այլն): Եթե հակառեզուսային իմունագլոբուլինի արտադրության ժամանակ օգտագործվում են միջմկանային կամ ներերակային ներմուծման համար իմունագլոբուլին եւ (կամ) մարդու ալբումին, ապա պլազմայի պուլերը, որոնցից դրանք ստանում են, պետք է բավարարեն Միության դեղագրքի հակառեզուսային իմունագլոբուլինի մասով համապատասխան դեղագրքային հոդվածների պահանջները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի հակառեզուսային իմունագլոբուլինի մասով համապատասխան դեղագրքային հոդվածների պահանջները: Դեղագրքային հոդվածներով կարգավորում է թորզատման համար պլազմայի յուրաքանչյուր պուլի համար հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg), ՄԻԱՎ հակամարմինների, հեպատիտ C վիրուսի ՌՆԹ-ի պարունակության բացակայության մասով փորձարկումների եւ արյան կոնկրետ պատրաստուկների համար (պլազմայի վիրուսինակտիվացված պուլերի եւ հակառեզուսային իմունագլոբուլինների) B19 պարվովիրուսի ԴՆԹ-ի պարունակության լրացուցիչ թեստավորման անցկացումը, ինչպես նաեւ պլազմայի վիրուսինակտիվացված պուլերի համար հեպատիտ А վիրուսի ՌՆԹ-ի պարունակության բացակայության մասով թեստավորումը: Փորձարկումների բոլոր մեթոդների վալիդացման մասին տեղեկատվությունը բերված է սույն կանոնների 22-րդ եւ 23-րդ գլուխներում: Հայտնի են լուծիչ-դետերգենտով մշակված պլազմայի միջոցով եւ արյան պատրաստուկների (օրինակ՝ մակարդման գործոնների, ֆիբրինային սոսնձի պատրաստուկների) միջոցով B19 պարվովիրուսի փոխանցման դեպքեր:

24. Դոնորների պլազմայում B19 պարվովիրուսի բարձր պարունակությունը հայտնաբերվում է բավականին հաճախ եւ կարող է հանգեցնել 1,0×108 ՄՄ/մլ-ից ավելի В19 պարվովիրուսի ԴՆԹ-ի կոնցենտրացմամբ պլազմայի պուլերի ձեւավորմանը:

25. Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդների կիրառմամբ ելանյութի թեստավորումը թույլ է տալիս էականորեն կրճատել պլազմայի արտադրական պուլերի կոնտամինացիան եւ հետագայում նվազեցնել արյան պատրաստուկները կիրառելիս ինֆեկցիայի փոխանցման ռիսկը: B19 պարվովիրուսի ԴՆԹ-ի պարունակության մասով պլազմայի պուլերի թեստավորումը ներկայումս կատարվում է կամավոր հիմունքով: Պլազմայի պուլերի կոնտամինացման սահմանային մակարդակը պայմանավորված է արյան կոնկրետ պատրաստուկի արտադրության ընթացքում B19 պարվովիրուսի քանակի կրճատման հնարավորությամբ: Սույն գլխի 9-րդ բաժնին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է անցկացնել ռիսկի գնահատում, ինչը թույլ կտա հիմնավորել արյան պատրաստուկի անվտանգությունը տվյալ ինֆեկցիայի մասով:

2.3. Հետագծելիությունը

26. Պետք է ապահովվի դոնորի, նրա արյունից պատրաստված անհատական դոնացիաների, լաբորատոր հետազոտությունների համար վերցված արյան նմուշների հետագծելիությունը, որն ապահովվում է բոլոր փուլերում՝ սկսած դոնորի գրանցումից մինչեւ նրա արյունից պատրաստված պլազմայի անհատական դոնացիան, օբյեկտները նույնականացնելու միջոցով, ներառյալ օգտահանումը՝ անդամ պետությունների օրենսդրության դրույթներին եւ Արտադրական գործունեության կանոնների թիվ 14 հավելվածին համապատասխան: Անհրաժեշտ է գրանցել արյան պատրաստուկի անվանումը եւ սերիայի համարը դրա՝ պացիենտին յուրաքանչյուր ներմուծման ժամանակ՝ դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության հրահանգի պահանջների եւ բժշկական կիրառության համար բժշկական պատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող պահանջների թիվ 19 հավելվածին համապատասխան:

27. Հսկման առկայությունը հաստատող տվյալներն անհրաժեշտ է պահպանել դոնորի պլազմայի անհատական դոնացիան ստանալու օրվանից հետո առնվազն 30 տարվա ընթացքում, եթե առավել երկար ժամկետ սահմանված չէ Արտադրական գործունեության կանոններով կամ անդամ պետությունների օրենսդրությամբ: Այդ միջոցներն անհրաժեշտ են, որպեսզի արյան պատրաստուկի գրանցման հավաստագրի իրավատերը կամ արտադրողը, որն օգտագործում է արյան պատրաստուկի սերիան որպես բաղադրիչ՝ այլ դեղապատրաստուկի արտադրության համար, ինչպես նաեւ անդամ պետությունների լիազորված մարմինները (փորձագիտական կազմակերպությունները) տեղեկացված լինեն տվյալ պատրաստուկի մասով միջոցների ձեռնարկում պահանջող՝ անվտանգության համար հնարավոր ռիսկերի մասին:

2.4. Անվտանգության եւ ռետրոսպեկտիվ անալիզի համար ռիսկերի մասին տեղեկատվության հիման վրա ձեռնարկվող միջոցները

28. Պետք է կազմակերպվի անվտանգության համար ռիսկերի մասին տեղեկություններ պարունակող տեղեկատվական համակարգ, որը կներառի անցանկալի ռեակցիաների եւ երեւույթների մասին հաշվետվությունների կազմելուն ուղղված միջոցների նկարագրությունը: Նման համակարգում առկա այն տեղեկատվության կառավարման եղանակները, որը կարող է ազդել արյան եւ արյան բաղադրիչների որակի եւ անվտանգության վրա, այդ թվում՝ դոնորական նմուշի հետ կապված ցանկացած լուրջ անցանկալի ռեակցիաների մասին այն տեղեկատվության կառավարման եղանակները, որը կասկածի տակ է դնում նույն դոնորից ստացված այլ բաղադրիչներ, պետք է համապատասխանեն Արտադրական գործունեության կանոններին, Դեղազգոնության գործունեության կանոններին, ինչպես նաեւ արյան եւ դրա բաղադրիչների դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջներին: Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության կողմից օգտագործվող անվտանգության համար ռիսկերի մասին տեղեկատվության կառավարման եւ փոխանակման եղանակները պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատիրոջ (առկայության դեպքում) եւ թորզատման ձեռնարկության կողմից պետք է նկարագրվեն ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերում: Ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերը պետք է հաստատվեն արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության, պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատիրոջ (առկայության դեպքում) եւ արյան պատրաստուկներ արտադրողի (արտադրողների) կողմից եւ գրավոր համաձայնեցվեն բոլոր կողմերի կողմից: Եթե արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության հուսալիությունը կամ պլազմայի որակը եւ անվտանգությունը կասկածներ են առաջացնում, պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատերը պետք է ծանուցի այդ մասին անդամ պետության լիազորված մարմնին (փորձագիտական կազմակերպությանը):

29. Հավաքված դոնորական նյութի անվտանգության համար ռիսկերի մասին տեղեկատվություն ստանալուց հետո արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատությունը պետք է անհապաղ հաղորդի արյան այն պատրաստուկներ արտադրողին, որոնց վրա տարածվում են տվյալ ռիսկերը, հետեւյալ տեղեկատվությունը՝

դոնորի հայտնաբերումը, որի առողջական վիճակը չի համապատասխանել պլազմայի անվտանգության եւ (կամ) որակի ապահովման համար սահմանված պահանջներին.

դոնորից նյութի կրկնակի հավաքման դեպքում որեւէ վիրուսային մարկերների մասով դոնորի թեստավորման դրական արդյունքների ստացում, որի վիրուսային մարկերների մասով թեստավորման արդյունքները նախկինում եղել են բացասական: Նման իրավիճակների մասին ծանուցումը պետք է կատարվի անմիջապես թեստավորման կրկնակի դրական արդյունքներն ստանալուց հետո եւ մինչ կկատարվի հաստատող թեստավորումը, եթե միայն հաստատված պրոցեդուրաներով նախատեսված չէ 5 աշխատանքային օրվա ընթացքում հաստատող թեստավորման արդյունքների ստացումը: Դոնորական նյութի հավաքման եւ թեստավորման անցկացման միջեւ ժամանակը անհրաժեշտ է նվազագույնի հասցնել՝ բարձրացնելու համար մինչ կարանտինային պահպանման մեջ գտնվող նախորդ դոնորական նմուշների մշակման սկիզբը՝ սերոկոնվերսիայի հայտնաբերման հավանականությունը.

արյան պատրաստուկներ արտադրողի կամ պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատիրոջ (առկայության դեպքում) կամ արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության միջեւ համաձայնեցված պրոցեդուրաներին ոչ համապատասխան կատարված վիրուսային մարկերների մասով թեստավորման անցկացման փաստի բացահայտումը.

դոնորի մոտ՝ հարուցչից առաջացող ինֆեկցիոն հիվանդության համախտանիշների հայտնաբերումը, որը հնարավոր կերպով կարող է փոխանցվել արյան պատրաստուկների միջոցով (հեպատիտ А, В, С վիրուսներ, հեպատիտի այլ վիրուսներ, ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2 եւ ինֆեկցիաների այլ հայտնի հարուցիչներ).

արյան կամ արյան անկայուն բաղադրիչի փոխներարկումից հետո ռեցիպիենտի մոտ ինֆեկցիոն հիվանդության զարգացման դեպքի հայտնաբերումը, որի հաստատված պատճառը դոնորի արյան միջոցով փոխանցված ինֆեկցիան է:

Դոնացիան սույն կետի երրորդ, հինգերորդ եւ վեցերորդ պարբերություններով նախատեսված դեպքերում մասնակցում է արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության կողմից նախաձեռնված ռետրոսպեկտիվ անալիզի պրոցեդուրաներում:

Պատրաստուկի մասին հետագծվող տվյալների առկայության դեպքում տեղեկատվությունը պետք է փոխանցվի շահագրգիռ կողմերին՝ անկախ այն ժամանակից, որն անցել է դոնորական նյութի հավաքման պահից մինչեւ անվտանգության համար ռիսկերի մասին տեղեկատվության ստացումը: Տվյալ պահանջի չկատարման ցանկացած դեպք պետք է նշվի եւ պատշաճորեն հիմնավորվի:

30. Ռետրոսպեկտիվ անալիզի պրոցեդուրան ներառում է նախորդ դոնորական նմուշների հետագծելիություն եւ ցանկացած պահպանված նմուշի թեստավորում, որոնք առնվազն 6 ամսվա ընթացքում ստացվել են մինչ դոնորական նյութի թեստավորման բացասական արդյունքների ստացումը: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտության ժամանակահատվածից (6 ամիս) ցանկացած շեղում պետք է նշվի եւ պատշաճորեն հիմնավորվի:

31. Այն ժամանակը, որի ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել ռետրսոպեկտիվ հետազոտություն, պետք է հավասար լինի թեստավորման մեթոդով պայմանավորված շճաբանական պատուհանի առնվազն առավելագույն ժամանակահատվածին: Անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել հետեւյալ գործոններին՝

ա) պլազմայի անհատական դոնացիաները, որոնք չեն հասցրել փոխանցել արտադրությանը, պետք է նույնականացվեն, իսկ դրանց փոխանցումը արտադրությանը պետք է դադարեցվի՝ մինչ քննության ժամանակահատվածի ավարտը: Այդ դեպքում նպատակահարմար է նմուշները դնել կարանտինային պահպանման (օրինակ՝ 60 օրվա ընթացքում).

բ) այն դեպքում, երբ պլազման փոխանցվել է թորզատման, անհրաժեշտ է անհապաղ վերլուծել այն, թե արդյոք ստացված տեղեկատվությունը կասկածի տակ է դնում արյան պատրաստուկի սերիաների անվտանգությունը եւ պահանջվում է արդյոք դրանք շրջանառությունից հանելը: Տեղեկատվություն վերլուծելիս պետք է հաշվի առնվեն հետեւյալ չափորոշիչները՝

ինֆեկցիայի տեսակը.

սերոկոնվերսիայի տեսակը.

դոնորային նմուշի կրկնակի թեստավորման արդյունքները՝ հնարավորորինս նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնոլոգիայի կիրառմամբ, թեստերի զգայունությունը (առանձին դոնորական նմուշների, թորզատման համար պլազմայի մինիպուլերի եւ պուլերի ստուգման համար օգտագործվող).

պուլի չափսը.

ռետրոսպեկտիվ հետազոտության մեջ ներգրավված բոլոր նմուշների մասին ընդհանուր տեղեկատվությունը, որոնք կարող են մտնել արյան պատրաստուկի կոնկրետ սերիայի կազմ.

արյան պատրաստուկի խումբը.

արյան պատրաստուկի արտադրության մեթոդը.

արյան պատրաստուկի արտադրության ընթացքում ինակտիվացման (հեռացման) հնարավորությունը.

գ) պետք է հաստատվի պլազմայի յուրաքանչյուր պուլի կազմում ընդգրկված՝ պլազմայի նույնականացված նմուշների նույնականացման համակարգը: Դրանց մասին տեղեկատվությունը պետք է պահպանվի արյան կոնտամինացված պատրաստի պատրաստուկի սերիայի մասով փաստաթղթերի եւ թորզատման համար պլազմայի համապատասխան պուլի (պուլերի) մասով փաստաթղթերի հետ միասին՝ արյան միջանկյալ արգասիքի կամ պատրաստի պատրաստուկների բացթողման նպատակով պատասխանատու լիազորված մարմնի (մարմինների) համար տեղեկատվության արագ հասանելիությունն ապահովելու համար:

32. Եթե պարզվել է, որ պլազմայի արտադրական պուլ մտած դոնորական պլազմայի նմուշը վարակված է ՄԻԱՎ-ով, հեպատիտА, В, С վիրուսներով կամ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությամբ, ապա տեղեկատվությունը նույնպես պետք է ներկայացվի անդամ պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն)՝ ռիսկերի գնահատման մասին տվյալների եւ արյան պատրաստուկների արտադրության համար պլազմայի վարակված պուլի օգտագործման հնարավորության կամ արյան պատրաստուկի սերիան շրջանառությունից հանելու անհրաժեշտության մասին արտադրողի եզրակացության հետ միասին: Արյան հավաքագրում (ստուգում) իրականացնող հաստատության եւ արյան թորզատման ձեռնարկության միջեւ տեղեկատվության փոխանակումը պետք է իր մեջ ներառի ցանկացած այն դոնորի մասին տեղեկատվություն, որի մոտ հայտնաբերվել է Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդություն: Դրա մասին անհրաժեշտ է հաղորդել անդամ պետության լիազորված մարմնին (փորձագիտական կազմակերպությանը) արտադրողի կողմից անցկացված՝ պլազմայի կոնտամինացված պուլից արտադրության շարունակման հնարավորության ռիսկերի գնահատման կամ արյան պատրաստուկի սերիաները հանելու անհրաժեշտության մասին եզրակացության հետ միասին:

3. Արյան պատրաստուկների արտադրության որակի գնահատումը

33. Արյան պատրաստուկների արտադրությունը պետք է հիմնվի թերապեւտիկ ներուժ ունեցող պլազմայի սպիտակուցների արդյունաբերական անջատման մանրակրկիտ կազմակերպված ռազմավարության վրա:

34. Արյան պատրաստուկի արտադրության տեխնոլոգիական գործընթացը պետք է մանրամասն փաստաթղթավորվի (ելանյութ, միջանկյալ արգասիք, արտադրության կրիտիկական փուլեր եւ այլն):

35. Գրանցման ու փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի I մասի 3-րդ բաժնի 3.2.S.2. կետի «գ» ենթակետի համաձայն՝ կենսաբանական պատրաստուկների ազդող նյութերի արտադրության պայմանները կիրառելի են նաեւ այն դեպքում, երբ հնարավոր պաթոգեն օտար ազդակների առկայությունից հնարավոր չէ խուսափել: Այդ դեպքում ելանյութերը արյան պատրաստուկներն արտադրելիս թույլատրվում է օգտագործել միայն այն պայմանով, որ հետագա մշակմամբ կապահովվի այդպիսի ազդակների հեռացումը եւ (կամ) ինակտիվացումը եւ այդպիսի հետագա մշակման գործընթացը վալիդացված է:

3.1. Արյան պատրաստուկների արտադրության ընթացքում
կոնտամինացման ռիսկը

36. Արյան պատրաստուկների արտադրության ընթացքում հնարավոր վտանգը կարող է պայմանավորված լինել՝

մանրէային կոնտամինացմամբ, որը կարող է հանգեցնել պիրոգեն նյութերի կուտակման.

վիրուսներով կամ այլ օտար ազդակներով կոնտամինացմամբ արտադրության ընթացքում ռեակտիվների, ռեագենտների, նյութերի եւ այլնի օգտագործման դեպքում, որոնք կարող են դառնալ կոնտամինացման աղբյուր (օրինակ՝ հյուսվածքների լուծամզուքներից անջատվող ֆերմենտներ կամ աֆինային քրոմատագրման մեջ օգտագործվող մոնոկլոնալային հակամարմիններ).

անցանկալի խառնուկներով կոնտամինացմամբ, որոնց առկայությունը կարող է պացիենտին արյան պատրաստուկ ներմուծելիս առաջացնել անցանկալի ռեակցիաներ: Այսպիսի անցանկալի խառնուկները կարող են գոյանալ պլազմայի սպիտակուցների արդյունաբերական անջատման համար այն մեթոդն օգտագործելիս, որը հանգեցնում է ձեւափոխված սպիտակուցների ի հայտ գալուն, պլազմայի կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի ձերբազատմանը, արյան մակարդման գործոնների ակտիվացմանը եւ տրոմբածին ներուժի առաջացմանը: Անցանկալի խառնուկների առաջացման ռիսկը հատկապես բարձր է արտադրական գործընթացում պարտադիր կերպով ներառվող վիրուսային ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերին: Դրա հետ կապված ներառված փուլերի վալիդացման պրոցեդուրաների անցկացման հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է պարտադիր ներկայացնել պլազմայի անջատվող թորամասի կենսաբանական ակտիվության պահպանվածության ապացույցներ:

3.2. Պլազմայի պուլերը

37. Պլազմայի պուլերում պլազմայի անհատական դոնացիաների միավորումը արյան պատրաստուկների արտադրության առաջին փուլն է: Պլազմայի յուրաքանչյուր նմուշ պետք է պահպանվեն պիտանիության առավելագույն ժամկետով (պահպանման ժամկետով)՝ արյան պատրաստի պատրաստուկի պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ավարտից հետո առնվազն 1 տարվա ընթացքում: Արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3.2.S բաժնի մասում կամ պլազմայի հիմնական դոսյեին հղում կատարելու միջոցով (եթե կիրառելի է) անհրաժեշտ է բերել սույն կանոնների 19-րդ գլխում շարադրված կանոններին համապատասխան՝ պլազմայի պուլերի նմուշների նախապատրաստման եւ ընտրության բոլոր կարեւոր պրոցեդուրաների նկարագրությունը: Արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել պլազմայի պուլի (պուլերի) բոլոր մասնագրերը:

38. Թույլատրվում է վիրուսային մարկերների մասով պլազմայի պուլի նկարագրման եւ թեստավորման մասում պլազմայի հիմնական դոսյեին հղում, որոնք պետք է անցկացվեն Միության դեղագրքի հոդվածներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի հոդվածներին եւ սույն կանոնների 19-րդ գլխին համապատասխան:

39. Կիրառելի դեպքերում անհրաժեշտ է հաստատել պլազմայի պուլի համապատասխանությունը Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածների բոլոր արտադրական պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների պահանջներին:

3.3. Միջանկյալ արգասիք

40. Թորզատման տարբեր փուլերում անջատվող պլազմայի թորամասերը պլազմայի միջանկյալ թորամասեր են կամ միջանկյալ արգասիք, որոնցից արտադրության որոշակի տեխնոլոգիական փուլերից հետո ստանում են չկշռածրարված արտադրանք կամ արյան պատրաստի պատրաստուկ:

41. Մակարդման գործոնների, մարդու ալբումինի, իմունագլոբուլինների արտադրության փուլերում ստացվող միջանկյալ արգասիք (օրինակ՝ կրիոնստվածք, թորամասեր I, II, III, IV, V) կարող են անջատվել եւ պահպանվել անմիջապես արտադրողի կողմից կամ կարող են ստացվել ըստ այլ արտադրողի հետ պայմանագրի թորզատման ծրագրով:

42. Պլազմայի միջանկյալ թորամասերի արտադրության համար օգտագործվող ելանյութերի ընտրությունը եւ թեստավորումը՝ դրանց որակի ապահովման կարեւոր գործոններն են: Պլազմայի հիմնական դոսյեում կամ արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3.2.S բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ պուլավորման եւ պլազմայի պուլերի թեստավորման ալգորիթմի մասին՝ սույն կանոնների 19-րդ գլխին համապատասխան:

43. Այլ արտադրողի հետ պայմանագրով թորզատման ծրագրի կատարման դեպքում, երբ միջանկյալ արգասիքը (արգասիքները) փոխանցվում է այդ արտադրանքի մատակարարից արյան պատրաստի պատրաստուկի արտադրողին, միջանկյալ արգասիքի (արգասիքների) թեստավորման, պուլավորման, հսկման համակարգի, արտադրական գործընթացի, պահպանման, փոխադրման պայմանների մասին տեղեկատվությունը պետք է փոխանցվի արյան պատրաստի պատրաստուկ արտադրողին:

44. Արյան գրանցման հավաստագի իրավատերը կամ հայտատուն վերջնական պատասխանատվություն է կրում միջանկյալ արգասիքից (արգասիքներից) ստացվող դեղապատրաստուկների որակի եւ անվտանգության համար:

45. Միջանկյալ արգասիքը կարող է ստացվել արյան պատրաստի պատրաստուկներ արտադրողի կողմից օգտագործվող վալիդացված արտադրական գործընթացից տարբեր արտադրական գործընթացի կիրառմամբ: Այդ դեպքում արյան պատրաստի պատրաստուկների ստացման համար միջանկյալ արգասիք փոխանցող արտադրողը պետք է մանրամասն նկարագրի մաքրման (լուծամզման) լրացուցիչ փուլերը, փոխանցվող արգասիքը, նյութերն ու սարքավորումները եւ արտադրության բոլոր տեխնոլոգիական փուլերը ենթարկել վալիդացման՝ ներկայացնելով արտադրության յուրաքանչյուր փուլի անվտանգության (այդ թվում՝ վիրուսային) փաստաթղթային ապացույցներ եւ արյան պատրաստի պատրաստուկի որակի հաստատման համար անհրաժեշտ ապացույցներ:

46. Միջանկյալ արգասիքի պահպանման ժամկետը սահմանվում եւ հիմնավորվում է՝ հաշվի առնելով կայունության մասին տվյալները: Արյան պատրաստի պատրաստուկ թողարկելիս, որի արտադրության ընթացքում օգտագործվել է պահպանման մեջ գտնվող միջանկյալ արգասիքը, արյան պատրաստ պատրաստուկ արտադրողը պետք է երաշխավորի, որ թողարկման պահին արյան պատրաստուկը բավարարում է վիրուսային ինֆեկցիաների փոխանցման ռիսկի մասով գործող պահանջները: Ոչ ժամանակակից (հնացած) մեթոդով վիրուսային ինֆեկցիաների մարկերների պարունակության մասով թեստավորված պլազմայից կամ ամբողջական արյունից անջատված միջանկյալ արգասիքը կարող է օգտագործվել միայն ռիսկի գնահատման կատարման եւ պատշաճ մեթոդով պլազմայի արտադրական պուլերի լրացուցիչ թեստավորումն անցկացնելու պայմանով:

3.4. Արյան պատրաստուկների արտադրական գործընթացը

47. Արյան պատրաստուկների արտադրական գործընթացի կազմակերպումը դրանց որակի, արդյունավետության եւ անվտանգության ապահովման կարեւոր բաղադրիչն է: Արտադրական գործընթացի ռազմավարության ընտրությունը պայմանավորված է արդյունաբերական եղանակով անջատվող պլազմայի սպիտակուցի տեսակով եւ տարբեր արտադրողների շրջանում կարող է տարբերվել: Ստանդարտ արտադրական գործընթացը կազմված է թորզատման եւ (կամ) մաքրման (լուծամզման) փուլերից, որոնք կարող են իրենց ներդրումն ունենալ հնարավոր կոնտամինանտների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործում: Արյան պատրաստուկների արտադրական գործընթացը պետք է պարտադիր ներառի վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման առնվազն երկու օրթոգոնալ փուլ:

48. Դոնորների ընտրության եւ ելանյութի թեստավորման համալիր միջոցների իրականացումը բավարար չէ՝ արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ամբողջական երաշխավորման հասնելու համար: Անհրաժեշտ է գնահատել արյան ստացվող պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովման հարցում արտադրական գործընթացի ներդնումը դրա՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու հնարավորության անալիզի օգնությամբ: Դա ենթադրում է վիրուսի տիտրի կրճատման ապահովման, ինակտիվացման արագության եւ ինակտիվացման կորի ձեւի, ինչպես նաեւ գործընթացի փոփոխական պարամետրերի նկատմամբ փուլի կայունության եւ կոնկրետ տեսակի վիրուսի նկատմամբ ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման պրոցեդուրայի ընտրողականության անալիզ:

49. Արտադրության մեջ օգտագործվող տարբեր նյութերի եւ պրոցեդուրաների պիտանիությունը, ինչպես նաեւ շահագործման ընտրված պայմանները, պարամետրերը եւ սահմաններն անհրաժեշտ է վալիդացնել ճիշտ պլանավորված եւ մեկնաբանված հետազոտությունների օգնությամբ:

Թորզատման եւ (կամ) մաքրման մեթոդները

Պրեցիպիտացման մեթոդները

50. Ֆիզիկական մեթոդները: Պլազմայի կրիոպրեցիպիտացումը VIII արյան մակարդման գործոնի, ինչպես նաեւ Ֆոն Վիլլենբրանդի եւ ֆիբրինոգենի գործոնի կոնցենտրատի պատրաստուկների ստացման նախնական փուլն է: VIII արյան մակարդման գործոնի սպիտակուցային թորամասի հետագա կոնցենտրացման համար օգտագործում են պրեցիպիտացման, ադսորբման հաջորդական փուլեր՝ մակարդման այլ գործոնների թորամասերի զուգահեռ անջատմամբ եւ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերի անցկացմամբ:

51. Կրիոսուպերնատանտային պլազման օգտագործվում է ադսորբման (էլյուցիայի) մեթոդներով կամ քրոմատագրման մեթոդներով արյան մակարդման այլ գործոնների թորամասերի ստացման համար եւ իմունագլոբուլինի թորամասերի եւ մարդու ալբումինի անջատման համար:

52. Ֆիզիկաքիմիական մեթոդները: Ըստ Կոնի՝ ցածր ջերմաստիճաններում էթանոլով պլազմայի թորզատման մեթոդը իմունագլոբուլինի թորամասերի եւ մարդու ալբումինի անջատման առավել հաճախ օգտագործվող ֆիզիկաքիմիական մեթոդ է:

53. Թորզատումը բազմափուլ տեխնոլոգիական գործընթաց է, որի բոլոր փուլերում պատշաճորեն կատարումը ստացվող պատրաստուկների որակի երաշխիքն է: Որոշ փուլերնույնպես կարող են նպաստել հնարավոր վիրուս-կոնտամինանտների արդյունավետ կրճատմանը:

54. Անհրաժեշտ է ունենալ մանրամասն մասնագրեր միջանկյալ արգասիքի համար՝ նշելով միջանկյալ արգասիքի մեջ սպիտակուցի նստեցման, կոնցենտրացման համար օգտագործվող՝ էթանոլի ճշգրիտ կոնցենտրացիան, լուծույթների ջերմաստիճանը, рН-ը եւ իոնային ուժը, մշակման ժամանակը, ինչպես նաեւ թույլատրելի սխալանքի սահմանների մասին տվյալները եւ բոլոր ցուցանիշների վերահսկման մեթոդների մասին տեղեկությունները: Տեխնոլոգիական գործընթացում այլ նստեցուցիչների (օրինակ՝ էթիլակրիդին-լակտատ, կապրիլային (օկտանային) թթու, մեթանոլ, ամոնիումի սուլֆատ, պոլիէթիլենգլիկոլ, կատիոնային դետերգենտներ) ներառումը մաքրման այլ մեթոդների հետ համակցությամբ նույնպես պահանջում է մասնագրերի ներկայացում (քանի որ թվարկված քիմիական նյութերից (օրինակ՝ կապրիլային (օտանային) թթու) մի քանիսի օգտագործումը կարող է ներդրում ունենալ վիրուսային անվտանգության ապահովման գործում, մինչդեռ այլ նյութերի՝ վիրուսային անվտանգության վրա ազդեցության մասին տեղեկատվությունը միանշանակ հաստատված չէ):

Քրոմատագրման մեթոդները

55. Պլազմայի թորամասերի անջատման քրոմատագրման մեթոդները հաճախ օգտագործվում են արյան պատրաստուկներ արտադրելիս: Պլազմայից անջատվող սպիտակուցային թորամասի տեսակը եւ ստացվող ծավալը պայմանավորված է քրոմատագրման համար օգտագործվող սորբենտի որակով ու տեսակով եւ այնպիսի գործոններով, ինչպես օրինակ՝ սյունակի տարողությունը, քրոմատագրման համակարգի սելեկտիվությունը եւ արդյունավետությունը՝ բուֆերային լուծույթների իոնային ուժով եւ рН արժեքով, հոսքի արագությամբ, գործընթացի պահման ժամանակով եւ ջերմաստիճանով:Քրոմատագրման մեթոդի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի արտադրական գործընթացի մշակման մասով հետազոտություններում ստացված տվյալների վրա: Անհրաժեշտ է նշել բոլոր անհրաժեշտ մասնագրերը եւ շահագործման ընդունված սահմանները, ինչպես նաեւ փաստաթղթավորել հսկողության մասին տվյալները:

56. Անհրաժեշտ է նույնպես նկարագրել սյունակների պահպանման, կոնսերվացման եւ կոնսերվանտների լվացման, մաքրման պայմանները եւ ռեգեներացման մեթոդները: Անհրաժեշտ է ներկայացնել պարզեցման եւ մանրէազերծման, երկ- եւ ուլտրազտման կիրառված պրոցեդուրաների մասին տվյալները:

Թորզատման եւ (կամ) մաքրման այլ մեթոդներ

57. Արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկների արտադրության ընթացքում արյան մակարդման ակտիվացված գործոնների պարունակությունը նվազեցնելու նպատակով կարող են օգտագործվել հակամակարդիչներ (օրինակ՝ հակատրոմբին եւ հեպարին): Ներմուծվող բաղադրիչների (նյութերի (ռեագենտների)), դրանց բնութագրերի, պատրաստի դեղապատրաստուկում մնացորդային պարունակության մասին տեղեկատվությունը պետք է մանրամասն նկարագրվի համապատասխան փաստաթղթերում:

58. Այնպիսի նյութերը, ինչպես օրինակ՝ բենտոնիտը եւ սիլիցիումի կոլլոիդային երկօքսիդը, երբեմն օգտագործվում են արտադրանքը տարբեր խառնուկներից (օրինակ՝ պիգմենտներից, լիպոպրոտեիններից եւ այլնից) մաքրելու համար: Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկատվություն օգտագործվող նյութերի, դրանց հեռացման եղանակների եւ այլ արտադրական գործոնների մասին:

Վիրուսի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման պրոցեդուրաները

59. Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման պրոցեդուրաների ներառումը պլազմայի սպիտակուցների արդյունաբերական անջատման պարտադիր տեխնոլոգիական փուլ է: Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման ընտրված պրոցեդուրաները, դրանց անցկացման բոլոր պարամետրերը եւ պայմանները, ներարտադրական հսկողության ձեռնարկվող միջոցները պետք է հիմնավորվեն եւ փաստաթղթավորվեն: Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վալիդացնել վիրուսի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման յուրաքանչյուր փուլ, ընդ որում՝ վալիդացման պրոցեդուրան պետք է մոդելավորի վատագույն սցենարի պայմանները: Անհրաժեշտ է ներկայացնել կիրառվող արտադրական գործընթացի ընթացքում պլազմայի անջատվող սպիտակուցի ամբողջականության պահպանման ապացույցը:

60. Խաչաձեւ կոնտամինացումը կանխելու նպատակով վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման ենթարկված նյութն անհրաժեշտ է առանձնացնել չմշակված նյութից (Արտադրական գործունեության կանոնների թիվ 14 հավելվածին համապատասխան):

Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

61. Արտադրության գործընթացի վալիդացումը պետք է անցկացվի յուրաքանչյուր առանձին արտադրության համար սահմանված նպատակներին համապատասխան: Եթե արտադրության վալիդացումը ներառում է գործընթացի մոդելավորում փոքրացված մասշտաբով, ապա այդպիսի մոդելավորումը պետք է բավարար չափով ընդօրինակի լիամասշտաբ արտադրական գործընթացի պայմանները: Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է հիմնավորել նման մոդելավորման նպատակահարմարությունը: Արտադրական գործընթացներ մշակելիս անհրաժեշտ է նույնականացնել եւ վերահսկել հետազոտման ենթակա կրիտիկական փուլերը, հատկապես էթանոլային թորզատմամբ ավանդաբար ստացվող՝ արյան պատրաստուկների արտադրության նոր մեթոդներ մշակելիս: Կենսաբանական դեղապատրաստուկի դեղագործական մշակման սկզբունքները բերված են սույն կանոնների 13-րդ գլխում:

62. Որակի եւ ակտիվության ակնկալվող պրոֆիլով արյան պատրաստուկի կայուն ստացմամբ արտահայտվող կոնկրետ արտադրական գործընթացի վալիդության ապացույցը պետք է փաստաթղթավորվի եւ ներառի գնահատման համար օգտագործված անալիտիկ մեթոդների սպեկտրի մասին տվյալները: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել արտադրական եւ կից խառնուկների (օրինակ՝ թորզատման եւ (կամ) մաքրման պրոցեդուրաներում օգտագործվող կամ դրանց կիրառման արդյունքում առաջացող քիմիական նյութերը), ինչպես նաեւ հնարավոր վտանգավոր բնական կերպով հանդիպող նյութերի (օրինակ՝ արյան խմբի հակածինների եւ մակարդման ակտիվացված գործոնների) հեռացման ապացույցների ներկայացմանը: Հնարավոր կոնտամինանտներից մաքրման մասով արտադրական գործընթացի հնարավորությունները գնահատելու համար կարող են պահանջվել մաքրման գործընթացի տարբեր փուլերում դրանց հայտնի քանակի միտումնավոր հավելմամբ հետազոտություններ:

63. Մաքրման պրոցեդուրաների անցկացման համար քրոմատագրման սյունակների օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է մանրամասն ուսումնասիրել դրանց գերբեռնմանը, դոնդողային բաղադրամասերի լվացահանմանը հանգեցնող պայմանները, հատկապես աֆինային քրոմատագրման համար, որի դեպքում օգտագործվում են հնարավոր վնասակար լիգանդներ: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել սյունակների մաքրման եւ ռեգեներացման պրոցեդուրաներին ու հատկապես պիրոգեների հեռացմանը եւ փորձանմուշների՝ նախորդ փորձանմուշից վիրուսներով աղտոտմանը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկատվություն իոնիտների սկզբնական եւ կրկնակի օգտագործման չափորոշիչների եւ դրանց պիտանիության ժամկետի մասին: Զտիչների կրկնակի օգտագործումն անհրաժեշտ է հիմնավորել:

64. Արյան պատրաստուկի սերիայի թողարկման մասով մասնագրեր մշակելիս անհրաժեշտ է ղեկավարվել սույն կանոնների 6-րդ գլխի պահանջներով: Արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեում արտադրողը պետք է ներկայացնի լիամասշտաբ արտադրության ժամանակ արյան պատրաստուկի բնութագրերի հաստատունության ապացույցները եւ սահմանված մասնագրերին դրա համապատասխանությունը: Դրա համար անհրաժեշտ է ձեւավորել սերիաներ տարբեր չկշռածրարված նյութից: Եթե արտադրական գործընթացըն սկսվում է պլազմայի տարբեր քանակությունից, ապա անհրաժեշտ է հաստատել, որ արտադրական գործընթացը բերում է կոնկրետ պայմաններում համադրելի բնութագրերով արտադրանքի ստացմանը: Եթե արտադրողն ընդունում է այլ արտադրական հարթակներում ստացվող միջանկյալ արգասիք օգտագործելու որոշում, նույնպես անհրաժեշտ է ցույց տալ, որ միաժամանակ մշտական հիմունքով արտադրվում է համադրելի բնութագրերով արտադրանք:

65. Եթե զուգահեռ օգտագործվում են տարբեր արտադրական հարթակներ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել վալիդացման մանրամասն ծրագիր՝ գործընթացների համաձայնեցվածությունն ապացուցելու համար:

66. Արյան պատրաստուկների կրկնակի մշակումը կարող է իրականացվել միայն արտադրական գործընթացում խափանումների առաջացման դեպքում: Բոլոր համապատասխան ընթացակարգերը եւ չափորոշիչները պետք է մանրամասն նկարագրվեն: Վալիդացմամբ պետք է հաստատվի, որ կրկնակի մշակումը բացասական ազդեցություն չունի արյան պատրաստուկի որակի վրա:

4. Արյան պատրաստուկների որակի հսկողությունը

4.1. Ներարտադրական հսկողությունը

67. Անհրաժեշտ է նկարագրել արտադրական գործընթացի եւ սարքավորումների մշտադիտարկման ընթացակարգերը, արտադրական գործընթացի կրիտիկական կետերը, նմուշառման եւ նմուշների պահպանման եղանակները, ինչպես նաեւ փորձարկումների անցկացման մեթոդները: Անհրաժեշտ է իրականացնել ելանյութերի՝ պլազմայի պուլերում միավորման գործընթացի խիստ հսկողություն՝ կոնտամինացիան եւ այլ օտար ազդակների ներթափանցումը կանխելու նպատակով:

68. Անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել արտադրական գործընթացի առնվազն հետեւյալ հիմնական պարամետրերի մշտադիտարկման արդյունքները՝

рН արժեքը.

ջերմաստիճանը.

էթանոլի կոնցենտրացիան.

սպիտակուցի պարունակությունը եւ դրա ակտիվությունը.

մանրէաբանական մաքրության եւ մանրէական էնդոտոքսինների որոշման արդյունքները՝ սույն կանոնների 6-րդ գլխում նկարագրվածներին համապատասխան:

4.2 Արյան պատրաստուկների որակի հսկողությունը

69. Արյան պատրաստուկների որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների պահանջներին: Ըստ մասնագրի՝ բոլոր ցուցանիշների մասով փորձարկումները պետք է անցկացվեն արյան պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի համար: Անհրաժեշտ է նախատեսել արյան պատրաստուկի բաղադրության մեջ մտնող կամ այդ պատրաստուկների արտադրական գործընթացում օգտագործվող բոլոր նյութերի համար լրացուցիչ փորձարկումների անցկացում (օրինակ՝ արյան պատրաստուկում սոլվենտների եւ դետերգենտների մնացորդային պարունակության քանակական որոշումը, եթե դրանք օգտագործվել են):

70. Սույն կանոնների 6-րդ գլխին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է սահմանել պատշաճ սահմաններ բոլոր այս պարամետրերի համար՝ հաշվի առնելով արտադրական գործընթացի հնարավորությունները: Արյան պատրաստուկների հսկողության արդյունավետության բավարար հաստատման կամ կիրառելի եւ հաջորդական արդյունքների առկայության դեպքում ազդող նյութի կամ արյան պատրաստուկի կոնկրետ պարամետրերի փորձարկում ռուտինային հիմունքով կարող է չպահանջվել. դրանք թույլատրվում է չներառել մասնագրերում: Անհրաժեշտ է ներկայացնել օգտագործվող ներքին ստանդարտ նմուշների մասին տեղեկատվություն (սերիայի համարը, հիմնական բնութագրերը, կիրառման հրահանգները, պատրաստման առանձնահատկությունները եւ այլն), դրանց փոխարինման հաստատված ընթացակարգերը: Որպես սեփական ստանդարտ նմուշներ (նյութեր) օգտագործվող սերիաները պետք է բավարար չափով բնութագրվեն, պետք է նշվի այդ սերիաների կիրառման ենթադրվող նպատակը: Արյան պատրաստուկների արդյունաբերական սերիաների (խմբաքանակների) արտադրության հետ համեմատած՝ ստանդարտ նմուշների (նյութերի) արտադրական գործընթացում ցանկացած տարբերություն պետք է նշված լինի ստանդարտ նմուշների (նյութերի) սերիայի (խմբաքանակի) փաստաթղթերում: Անհրաժեշտ է նախատեսել ստանդարտ նմուշների (նյութերի) փոխարինման ընթացակարգ:

71. Անհրաժեշտ է հաշվի առնել ելանյութերի կենսաբանական բնույթի փոփոխականությունը եւ պլազմայից ստացվող դեղամիջոցների հետերոգենությունն այն անալիտիկ մեթոդների վալիդացում անցկացնելիս, որոնք կիրառվում է վերահսկելու՝

ելանյութերի.

սուբստանցիայի.

արտադրական գործընթացի փուլերում միջանկյալ արգասիքի (ներարտադրական հսկողություն).

արյան պատրաստի պատրաստուկների որակը:

Վալիդացումն անհրաժեշտ է իրականացնել Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2018 թվականի հուլիսի 17-ի թիվ 113 որոշմամբ հաստատված՝ Դեղամիջոցների փորձարկումների անցկացման անալիտիկ մեթոդների վալիդացման ուղեցույցին համապատասխան (այսուհետ՝ Անալիտիկ մեթոդի ուղեցույց): Անհրաժեշտ է նույնպես հաստատել Միության դեղագրքում արյան պատրաստուկների մասով հոդվածներում նկարագրված, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի՝ արյան պատրաստուկների մասով հոդվածներում նկարագրված մեթոդների պիտանիությունը՝ հաշվի առնելով կոնկրետ դեղապատրաստուկին բնորոշ առանձնահատկությունները: Նույնպես անհրաժեշտ է անցկացնել ընդհանուր դեղագրքային մեթոդների վալիդացում (օրինակ՝ իմունաքիմիական): Միության դեղագրքում կամ անդամ պետությունների դեղագրքերում չնկարագրված յուրօրինակ մեթոդների կիրառման դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել արյան պատրաստուկի մի քանի սերիաների օգտագործմամբ ստացված թեստավորումների համադրելի արդյունքների ստացման ապացույցը: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ արյան պատրաստուկների (մարդու ալբումին, մարդու նորմալ իմունագլոբուլին, ներերակային ներմուծման համար մարդու նորմալ իմունագլոբուլին, VIII արյան մակարդման գործոն) մասով Միության դեղագրքի հոդվածները ենթարկվում են պարբերական վերանայման՝ այլընտրանքային ցուցանիշները ներառելու նպատակով (օրինակ՝ մանրէական էնդոտոքսինների պարունակության որոշումը ճագարների վրա՝ պիրոգենության փորձարկման փոխարեն): Որակի հսկողության տվյալ ասպեկտի փոփոխման մասով ցուցումները բերված են Միության դեղագրքի համապատասխան ընդհանուր հոդվածներում:

5. Կայունության հետազոտությունը

72. Կայունության հետազոտությունը պետք է անցկացվի սույն կանոնների 8-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան:

73. Գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է անցկացնի արյան պատրաստի պատրաստուկների համար այլ արտադրական հարթակից մատակարարվող միջանկյալ արգասիքի կայունության հետազոտություն:

6. Օտար ազդակներով կոնտամինացման ռիսկի գնահատումը

6.1. Արտադրական գործընթացի պլանավորումը

74. Վալիդացման հետազոտությունների պլանավորման մասով հիմնական պահանջները՝ ներառյալ օգտագործված վիրուսների ընտրությունը եւ ստացված տվյալների մեկնաբանությունը, նախատեսվում են սույն կանոնների 4-րդ գլխով:

75. Սույն բաժնում բերվում է արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովմանն ուղղված միջոցների կազմակերպման մասով լրացուցիչ տեղեկատվություն: Արտադրական գործընթացները պլանավորելիս կամ առավել մեծ վիրուսային անվտանգության ապահովման նպատակով դրանք ձեւափոխելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 4-րդ գլխի եւ սույն գլխի դրույթները: Արյան պատրաստուկներ արտադրողները պետք է հիմնավորեն գործընթացում ներառված՝ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման կոնկրետ փուլերի ընտրությունը:

6.2. Արտադրական գործընթացում վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլերի ներառումը

76. Տարբեր ֆիզիկաքիմիական հատկություններով օժտված վիրուսների լայն սպեկտրի վիրուսային ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլերի արտադրական գործընթացում ներառումը եւ դրանց վալիդացման պրոցեդուրաների անցկացումը արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովման պարտադիր տարրն է (փուլի արդյունավետության գնահատման պահանջները բերված են սույն կանոնների 4-րդ գլխում): Անթաղանթ վիրուսների արդյունավետ ինակտիվացումը եւ (կամ) էլիմինացումը միայն մեկ փուլի ներառմամբ անհնարին է որոշ անթաղանթ վիրուսների (օրինակ՝ կենդանիների պարվովիրուսների)՝ բազմակի ջերմամշակման նկատմամբ բարձր կայունության եւ որոշ վիրուսների (օրինակ՝ ցիրկովիրուսների)՝ աննշան չափսերի հետ կապված թաղանթային զտման դեպքում փոքր ծակոտիներով զտիչների միջով ներթափանցելու կարողության հետ կապված: Այդ պատճառով անհրաժեշտ է ներառել տարբեր ֆիզիկաքիմիական հատկություններով օժտված վիրուսների լայն ընդգրկույթին ուղղված՝ ազդեցության տարբեր մեխանիզմներով վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փոխլրացնող առնվազն երկու փուլ՝ ելնելով այն ենթադրությունից, որ առաջին փուլից հետո ինֆեկցիոն մնացած վիրուսներն ինակտիվանում են երկրորդ փուլի անցկացումից հետո: Այդ փուլերից մեկը պարտադիր պետք է ուղղված լինի անթաղանթ վիրուսների հեռացմանը:

77. Արտադրողները պետք է մշակեն կամ ներդնեն վիրուսների լայն սպեկտրի հեռացմանը կամ ինակտիվացմանն ուղղված մաքրման լրացուցիչ փուլեր: Դա կբարձրացնի հայտնի վիրուսների եւ նոր անհայտ վիրուսների մասով վիրուսային անվտանգության պրոֆիլը:

78. Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ մի շարք դեպքերում անհնարին կամ ծայրահեղ դժվար է մշակել ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլեր, որոնք արդյունավետորեն կփոխլրացվեին եւ ուղղված կլինեին տարբեր ֆիզիկաքիմիական հատկություններով թաղանթավոր եւ անթաղանթ վիրուսների լայն սպեկտրին:

79. Տարբեր ֆիզիկաքիմիական հատկություններ ունեցող ինչպես թաղանթավոր, այնպես էլ անթաղանթ վիրուսների լայն սպեկտրի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործում կոնկրետ արտադրական փուլի արդյունավետության հավաստի ապացույցների առկայության դեպքում եւ պայմանով, որ մաքրման պրոցեդուրան ներառում է լրացուցիչ փուլեր, որոնք նույնպես հավաստիորեն նպաստում են վիրուսների ինակտիվացմանը եւ (կամ) էլիմինացմանը, ապա արդյունավետ փուլ կարող է չնախատեսվել արտադրողի կողմից:

80. Պլազմայում հնարավոր կերպով առկա վիրուսները կարելի է պայմանականորեն բաժանել երկու խմբի՝ վիրուսներ, որոնք կարելի է ինակտիվացնել եւ (կամ) էլիմինացնել՝ մաքրման մի քանի փուլերի կիրառմամբ, եւ մի քանի փուլերով մաքրման ժամանակ կայուն վիրուսներ: Հնարավոր է պլազմայում՝ դեղապատրաստուկների կոնկրետ խմբերի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման՝ այսօրվա դրությամբ մշակված պրոցեդուրաների նկատմամբ կայուն վիրուսների առկայությունը: Արտադրողները պետք է անընդհատ կատարելագործեն եւ մշակեն հայտնի եւ ոչ հայտնի վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման նոր մեթոդներ:

Վիրուսների էլիմինացման գործում անջատման գործընթացների դերը

81. Անջատման գործընթացները, ինչպես օրինակ՝ թորզատման կամ մաքրման պրոցեդուրաները (օրինակ՝ քրոմատագրման) կարող են ներդրում ունենալ վիրուսների էլիմինացման գոծում: Հնարավոր են արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկները եւ բացառապես թորզատման մեթոդով ստացված ներերակային ներմուծման համար իմունագլոբուլինները ներմուծելիս պացիենտներին վիրուսների փոխանցման դեպքեր: Պլազմայի անջատման գործընթացները ներառում են մեծ քանակությամբ փոփոխական գործոններ, որոնք դժվար է վերահսկել եւ մոդելավորել լաբորատոր մասշտաբով:

82. Վիրուսների ֆիզիկաքիմիական հատկություններում աննշան տարբերությունները կարող են էական ազդեցություն ունենալ դրանց անջատման վրա, ինչը դժվարացնում է վալիդացման արդյունքների արտարկումը: Անջատման վրա կարող է ազդեցություն ունենալ նաեւ հակամարմինների առկայությունը կամ բացակայութունը: Հետեւաբար այն բանի հաստատումը, որ անջատման գործընթացներն օժտված են հուսալի արդյունավետությամբ, կարող է դժվար լինել:

83. Քանի որ թորզատումը կարող է ներդրում ունենալ վիրուսների էլիմինացման գործում, ապա անհրաժեշտ է առանձնակի ուշադրություն դարձնել վալիդացման հետազոտություններին եւ կլինիկական անվտանգությանը, եթե արտադրության նոր գործընթացները չեն համընկնում թորզատման ստանդարտ մեթոդների հետ:

Արյան պատրաստուկի վրա վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերի ազդեցությունը

84. Արյան պատրաստուկի գրանցման դեսյեում անհրաժեշտ է հիմնավորել եւ ներկայացնել վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման ընտրված փուլերի՝ արյան պատրաստուկի որակի եւ անվտանգության ընդհանուր պրոֆիլի վրա բացասական ազդեցության բացակայության ապացույցները: Նույնպես պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել սպիտակուցի ամբողջականության պահպանման եւ արյան ստացվող թորամասի կենսաբանական ակտիվության ապահովմանը՝ դրանց թերապեւտիկ արդյունավետության երաշխավորման համար, այն է՝ ձգտել նեոհակածինների առաջացման ռիսկի, արյան մակարդման գործոնների ակտիվացման, արյան պատրաստուկի արտադրության ընթացում օգտագործվող նյութերի թունավոր մնացորդային խառնուկների առկայության արդյունքում տրոմբածին ներուժի բարձրացման ռիսկի նվազեցմանը:

4.3. Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման պրոցեդուրաները

85. Սույն ենթաբաժինը պարունակում է պրակտիկայում առավել տարածված՝ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման պրոցեդուրաների նկարագրությունը, որոնց ցանկը սպառիչ չէ եւ կարող է լրացվել այլ պրոցեդուրաներով:

Էթանոլով պրեցիպիտացումը

86. Էթանոլով թորզատման մեթոդը կարող է նպատսել իմունագլոբուլինների պատրաստուկների եւ մարդու ալբումին վիրուսային անվտանգության բարձրացմանը օտար վիրուսների էլիմինացման, բայց ոչ դրանց ակտիվացման հաշվին:

87. Էթանոլը ոչ միայն հանդես է գալիս որպես պրեցիպիտանտ, այլ նաեւ օժտված է ախտահանիչ հատկություններով, որոնք առավել արտահայտված են սենյակային եւ ավելի բարձր ջերմաստիճանում: Եթե նստեցման փուլերում տեղի է ունենում պլազմայի եւ վիրուսների բաղադրիչների տարբեր անջատումներ, ապա ոչ նպատակային թորամասի ոչնչացման հետ մեկտեղ տեղի կունենա վիրուսների էլիմինացում: Նստեցվող սպիտակուցները կարելի է լրացուցիչ անջատել ցենտրիֆուգմամբ կամ այլընտրանքային մեթոդով՝ զտման օգնությամբ: Նստեցվող սպիտակուցների զտման ժամանակ կիրառվող զտիչների կեղտոտումը կանխելու նպատակով օգտագործվում են օժանդակ զտող նյութեր (filter aids), որոնք ուժեղացնում են անջատման գործընթացի՝ վիրուսները էլիմինացնելու ունակությունը:

Արյան պատրաստուկների լուծույթների պաստերացումը

88. Սկզբնական փաթեթվածքում 10 ժամվա ընթացքում 60 ºC ջերմաստիճանում մարդու ալբումինի պատրաստուկների լուծույթների տաքացումը պատրաստուկների տվյալ խմբի համար վիրուսների ինակտիվացման դեղագրքային մեթոդ է: Պաստերացման մեթոդն օգտագործվում է վիրուսների ինակտիվացման համար եւ արյան պատրաստուկների այլ խմբերի համար: Սույն կանոնների 4-րդ գլխին համապատասխան տաքացումը թաղանթավոր եւ որոշ անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման արդյունավետ փուլ է: Պաստերացման փուլի արդյունավետությունը պայմանավորված է լուծույթի բաղադրությամբ, ջերմաստիճանով եւ պրոցեդուրայի անցկացման ժամանակով: Արյան սպիտակուցի կառուցվածքի ամբողջականության պահպանվածության եւ նեոհակածինների առաջացման ռիսկի նվազեցման ապահովման համար պաստերացումն անհրաժեշտ է անցկացնել մանրակրկիտ ընտրված կայունարարների առկայությամբ, որոնք չեն ազդում վիրուսների ինակտիվացման գործընթացի վրա:

Արյան պատրաստուկների լիոֆիլացված ձեւերի տաքացումը

89. Դիտարկվող մեթոդով վիրուսների ինակտիվացման արդյունավետությունը պայմանավորված է լիոֆիլիզատի հատկություններով եւ տաքացման պայմաններով: Անհրաժեշտ է որոշել մնացորդային խոնավության վերին եւ ստորին սահմանը վիրուսների մաքրման վալիդացված հետազոտությունների, ինչպես նաեւ սպիտակուցի ամբողջականության պահպանման եւ ագրեգատների պարունակության ուսումնասիրման հիման վրա: Եթե տաքացմանը ենթարկվում է արյան պատրաստուկն սկզբնական փաթեթվածքում, ապա բոլոր նմուշների միջեւ մնացորդային խոնավության մասով տարբերությունները պետք է տեղավորվեն սահմանված սահմաններում: Մնացորդային խոնավությունը հատուկ կրիտիկական պարամետր է. այն նախընտրելի է չափել սկզբնական փաթեթվածքի յուրաքանչյուր միավորում չքայքայող մեթոդներով (օրինակ՝ մոտակա միջակայքում ինֆրակարմիր սպեկտրաչափման օգնությամբ): Տաքացման ընթացքում անհրաժեշտ է նույնպես վերահսկել տաքացման ջերմաստիճանը եւ ժամանակը:

«Լուծիչ/դետերգենտ» մեթոդով մշակումը

90. Այնպիսի լուծիչով, ինչպես օրինակ՝ տրի-ն-բութիլֆոսֆատ (ՏՆԲՖ), այնպիսի դետերգենտի հետ միասին, ինչպես օրինակ՝ Տրիտոն Х-100 կամ Տվին 80, արյան պատրաստուկների մշակումը կարող է ինակտիվացնել թաղանթավոր վիրուսները: Մշակումն սկսելուց առաջ օգտագործվող լուծույթները պետք է մաքրել խոշոր ագրեգատներից, որոնք կարող են պարունակել վիրուս եւ պաշտպանել այն մշակումից: Դրան կարելի է հասնել զտմամբ, որն անհրաժեշտ է անցկացնել մինչ լուծույթը (դետերգենտն) ավելացնելը կամ եթե այն անցկացվում է այն ավելացնելուց հետո, անհրաժեշտ է հաստատել այն, որ զտիչները չեն ազդում ինկուբացվող լուծույթում այդ հավելումների պարունակության վրա:

91. Ռեակցիոն խառնուրդի ֆիզիկական հատկությունների վալիդացման արդյունքում անհրաժեշտ է ստանալ դրա միատարրության եւ մշակման ամբողջ ժամանակահատվածում լուծույթում ջերմաստիճանի մշտականության ապացույցը:

92. Մանրակրկիտ հսկողության է ենթակա մշակման ընթացքում ավելացվող լուծիչի եւ դետերգենտի պահանջվող քանակի պահպանումը եւ պատրաստի պատրաստուկում դրանց մնացորդային պարունակության որոշումը: "Լուծիչ/դետերգենտ" մեթոդով մշակումը արդյունավետ չէ անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման համար:

93. "Լուծիչ/դետերգեն" մեթոդի վալիդացման հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել պլազմայի միջանկյալ թորամասերում լիպիդների հնարավոր բարձր պարունակությունը, որը կարող է բացասաբար ազդել ինակտիվացման արդյունավետության վրա:

Վիրուսների քանակության կրճատման համար զտումը

94. Վիրուսների քանակության կրճատման համար զտման մեթոդի կիրառման բարդությունները պայմանավորված են այն վիրուսների առկայությամբ, որոնց չափսերը զգալիորեն փոքր են, քան գոյություն ունեցող զտիչների ծակոտիների չափսերը, եւ անջատվող թորամասի բավարար ելքի ապահովման անհրաժեշտությամբ (օրինակ՝ VIII արյան մակարդման գործոնը): Զտիչների որոշ տեսակներ կարող են առաջացնել մակարդման գործոնների ակտիվացում, ինչը պահանջում է զտման համար օգտագործվող նյութերի մանրակրկիտ ընտրության անցկացում:

95. Անհրաժեշտ է ներկայացնել ընտրված զտիչի գործողության մեխանիզմի նկարագրությունը՝ նշելով վիրուսների հեռացման համար կրիտիկական պարամետրերը (օրինակ՝ ծավալի հարաբերությունը զտման մակերեսին, լուծույթի իոնային ուժը, pH-ը, հոսքի արագությունը, ճնշումը եւ սպիտակուցի պարունակությունը): Այս կրիտիկական պարամետրերն օգտագործվում են համապատասխան վալիդացման հետազոտությունների ընտրության ժամանակ: Ներարտադրական հսկողության կարեւոր միջոցներն են զտիչի ամբողջականության հաստատման փորձարկումները: Լրացուցիչ պետք է համեմատել վալիդացման հետազոտություններում օգտագործվող զտիչների կիրառման արդյունավետությունը՝ արտադրական գործընթացում օգտագործվող զտիչների արդյունավետությամբ: Վիրուսների ագրեգացումը կարող է բացասաբար անդրադառնալ զտման ժամանակ վիրուսների հեռացման մակարդակի վրա: Դա պետք է հաշվի առնել այն վիրուսների հետ վալիդացման հետազոտություններ անցկացնելիս, որոնք այնուհետեւ ենթարկվելու են կուլտիվացման ու կոնցենտրացման լաբորատոր պայմաններում եւ, որոնց ագրեգացման աստիճանը կարող է տարբերվել պլազմայում առկա վիրուսի ագրեգացման աստիճանից: Արտադրողը նույնպես պետք է ներկայացնի զտման համար օգտագործվող նյութերի հատկությունների մասին տեղեկատվությունը: Զտմամբ վիրուսների հեռացման արդյունավետության վրա ազդող գործոններն են արյան պատրաստուկում հակամարմինների հետ զուգակցման հնարավորությունը, թաղանթի մակերեւույթին վիրուսների ադսորբումը, բուֆերային լուծույթների կազմի ազդեցությունը եւ այլն:

Դա պետք է հաշվի առնել վիրուսների վալիդացման հետազոտությունների եւ ստանդարտ արտադրական գործընթացում:

Ինկուբացումը рН ցածր արժեքների դեպքում

96. рН ցածր արժեքների (մոտ 4,0) դեպքում մարդու իմունագլոբուլինների պատրաստուկների լուծույթները ինկուբացնելիս ինակտիվացվում են որոշ թաղանթավոր եւ անթաղանթ վիրուսներ (օրինակ՝ ապացուցվել է В19 պարվովիրուսի, բայց ոչ հեպատիտ А եւ կենդանիների պարվովիրուսների ինակտիվացումը): Որոշ թաղանթավոր վիրուսներ կարող են ինակտիվանալ մարդու ալբումինի արտադրության ժամանակ ստացվող՝ էթանոլ պարունակող միջանկյալ թորամասերում pH ցածր արժեքի դեպքում ինկուբացման ժամանակ: Վալիդացման հետազոտությունների անցկացման ժամանակ ինչպես թաղանթավոր, այնպես էլ անթաղանթ վիրուսների համար ստացվող կրճատման գործակիցները պայմանավորված են ինկուբացման տեւողությամբ, ջերմաստիճանով, սպիտակուցի կոնցենտրացիայով, պատրաստուկի կազմով եւ օգտագործված վիրուսի շտամմով:

7. Գործոններ, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել արյան պատրաստուկների առանձին խմբերի համար

7.1. Մակարդման գործոնները

97. Արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկները արտադրելիս վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլերի ներառումը պարտադիր է արյան պատրաստուկների տվյալ խմբի համար:

98. Հայտնի են այնպիսի անթաղանթ վիրուսների, ինչպես օրինակ՝ հեպատիտ А եւ B19 մարդու պարվովիրուս, փոխանցման դեպքեր արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկներ կիրառելիս:

99. IX գործոնը պարունակող պատրաստուկների համար պետք է արտադրական գործընթացում ներառել հեպատիտ А վիրուսի եւ B19 պարվովիրուսի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլերը: Քանի որ այնպիսի փուլերը, ինչպես օրինակ՝ տաքացման օգնությամբ ինակտիվացումը, կարող են ունենալ որոշ սահմանափակումներ կոնկրետ անթաղանթ վիրուսների համար, ապա արտադրողները պետք է բարձրացնեն անվտանգության մակարդակը տաքացման նկատմամբ կայուն փոքր չափսի անթաղանթ վիրուսների մասով՝ կիրառելով էլիմինացման այնպիսի պրոցեդուրա, ինչպես օրինակ՝ նանոզտումը:

100. VIII գործոնի (եւ VIII գործոնի եւ Վիլլենբրանդի գործոնի համալիր պարունակող պատրաստուկները), Վիլլենբրանդի գործոնի եւ ֆիբրինոգենի պատրաստուկների համար, որոնց մոլեկուլների մեծ չափսը դժվարացնում է մոլեկուլների չափսի վրա հիմնված վիրուսի մասնիկներից անջատումը, առնվազն արտադրական գործընթացի փուլերից առնվազն մեկը պետք է արդյունավետ լինի հեպատիտ А վիրուսի դեմ, որի համար ցուցադրվել է ինակտիվացման պրոցեդուրաների կիրառելիություն: Հայտնի է, որ որոշ վիրուսներ (օրինակ՝ կենդանիների պարվովիրուսներ) շատ կայուն են ինակտիվացման քիզիկաքիմիական մեթոդների նկատմամբ, այդ իսկ պատճառով՝ վիրուսների այդ տեսակի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլի մշակումը կարող է բարդություն ներկայացնել: B19 մարդու պարվովիրուսը կարող է ինակտիվանալ ջերմամշակման մանրակրկիտ մշակված փուլերի օգնությամբ (օրինակ՝ համապատասխան պայմաններում պաստերացման կամ մնացորդային խոնավության համապատասխան մակարդակում չոր գոլորշիով մշակման): Պարվովիրուսները կարող են հեռացվել զտմամբ (մակարդելիության գործոնների նկատմամբ ծակոտիների չափսով պայմանավորված):

7.2. Իմունագլոբուլինների պատրաստուկները

101. Իմունագլոբուլինների պատրաստուկներն օժտված են հայտնի անթաղանթ վիրուսների նկատմամբ անվտանգության բարձր պրոֆիլով՝ մեծ մասամբ վիրուս չեզոքացնող հակամարմինների պարունակության շնորհիվ: Իմունագլոբուլինների պատրաստուկների վիրուսային կոնտամինացման ռիսկը չի կարող ամբողջությամբ բացառվել անհայտ անթաղանթ վիրուսների հնարավոր մասնակցության եւ վիրուսների չեզոքացումը չերաշխավորող քանակությամբ հակամարմինների պարունակության հետ կապված: Պարտադիր է իմունագլոբուլինների պատրաստուկների արտադրական գործընթացում անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման առնվազն մեկ արդյունավետ փուլի ներառումը:

102. Էթանոլով թորզատումը եւ (կամ) պրեցիպիտացումը ճանաչվում են անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման արդյունավետ փուլ՝ պատշաճ հսկողության եւ վալիդացման կատարման պայմանով: Այն դեպքում, երբ էթանոլով թորզատումը եւ (կամ) պրեցիպիտացումը համարվում են անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման անարդյունավետ փուլ, անհրաժեշտ է նախատեսել արտադրական գործըթացում մեկ այլ՝ առավել արդյունավետ փուլի ներառումը: Մաքրման միայն քրոմատագրման պրոցեդուրաներ կիրառելիս անհրաժեշտ է ներառել անթաղանթ վիրուսների դեմ արդյունավետ լրացուցիչ փուլ (փուլեր): Իմունագլոբուլինների արտադրական գործընթացում վիրուսի քանակության կրճատման համար զտման մեթոդի կիրառումը (ծակոտիների չափսերը՝ 15-20 նմ) համարվում է շատ անթաղանթ վիրուսների հեռացման արդյունավետ փուլ:

7.3. Մարդու ալբումին պատրաստուկները

103. Տերմինալային պաստերացման անցկացմամբ ստանդարտ եղանակով զտմամբ ստացվող մարդու ալբումինի պատրաստուկներն ունեն վիրուսային անվտանգության բարձր պրոֆիլ: Սակայն պահանջվում է վալիդացման հետազոտությունների ընթացքում ստացված արտադրական գործընթացի ընթացքում վիրուսների քանակության կրճատման մասին լրացուցիչ տեղեկատվություն:

7.4. «Լուծիչ/դետերգենտ» մեթոդով մշակված պլազմա

104. «Լուծիչ/դետերգենտ» մեթոդով վիրուսինակտիվացված պլազման ունի անվտանգության բարձր պրոֆիլ անթաղանթ վիրուսների, ինչպես նաեւ հեպատիտ А վիրուսի եւ B19 պարվովիրուսի նկատմամբ: Դոնորների արյան մեջ հնարավոր առկա անթաղանթ այլ վիրուսներով կոնտամինացման ռիսկը համարվում է ցածր, քանի որ ենթադրվում է, որ պլազմայի պուլերում առկա են վիրուս չեզոքացնող հակամարմիններ: Անթաղանթ անհայտ վիրուսներով կոնտամինացման ռիսկը ծայրահեղ բարձր է, այդ իսկ պատճառով պլազմա արտադրողները պետք է մանրակրկիտ անցկացնեն դոնորների պոպուլյացիայում համաճարակաբանական իրավիճակի մոնիթորինգ:

8. Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման վալիդացման հետազոտությունները

8.1. Վալիդացման հետազոտությունների անցկացման համար վիրուսների ընտրությունը

105. Վիրուսների ընտրության մասով ընդհանուր ցուցումները ներկայացված են սույն կանոնների 4-րդ գլխում։ Վալիդացման հետազոտությունների անցկացման համար մոդելային վիրուսների նվազագույն հավաքածուն պետք է ներառի՝

ա) թաղանթավոր վիրուսներ:

ՄԻԱՎ-1: ՄԻԱՎ-ի լաբորատոր շտամմը ՄԻԱՎ-1-ի եւ ՄԻԱՎ-2-ի համար մոդելային է: ՄԻԱՎ-2 վիրուսի լաբորատոր շտամմի օգտագործմամբ վալիդացման լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում, քանի որ դրա ինակտիվացման փուլերի ազդեցությունը համանման է ՄԻԱՎ-1-ին: ՄԻԱՎ-1 լաբորատոր շտամմը չի օգտագործվում այնպիսի տեխնոլոգիական փուլերի վալիդացման հետազոտություններում, ինչպես օրինակ՝ լուծիչով (դետերգենտով) մշակումը, ջերմամշակումը եւ էթանոլով թորզատումը: Վիրուսային բեռնվածության կրճատման նոր մեթոդների վալիդացման համար ՄԻԱՎ-ի օգտագործման անհրաժեշտությունը պետք է դիտարկել բավարար այն բանի մասով ապացույցների բացակայության դեպքում, որ մեթոդի հուսալիությունը կարող է հետազոտվել թաղանթավոր վիրուսների այլ մոդելների օգտագործմամբ.

հեպատիտ С վիրուս: Հեպատիտ С վիրուսն իր կենսաքիմիական հատկություններով դասվում է պեստիվիրուսներ եւ ֆլավիվիրուսներ ներառող Flaviviridae ընտանիքին: Այսօրվա դրությամբ գոյություն չունեն հեպատիտ С վիրուսի կուլտիվացման հասանելի մեթոդներ: Հեպատիտ С վիրուսի ինակտիվացման մեթոդների վալիդացման համար օգտագործվում են վիրուսների շատ մոդելներ, այդ թվում՝ պեստիվիրուսներ տեսակի (օրինակ՝ խոշոր եղջերավոր անասունների վիրուսային դիարեայի հարուցիչ), ֆլավիվիրուսներ տեսակի (օրինակ՝ Արեւմտյան Նեղոսի տենդի, տզային էնցեֆալիտի կամ դեղին տենդի վիրուսները) եւ տոգավիրուսներ ընտանիքի (օրինակ՝ Սինդբիս վիրուս): Այսօրվա դրությամբ հեպատիտ С վիրուսի մասին տվյալները բավարար չեն՝ վալիդացման հետազոտությունների համար վիրուսի առավել հարմար մոդելի ընտրության համար, այդ իսկ մոդելի ընտրության եւ վալիդացման ընթացքում ստացված մեկնաբանության հարցում պահանջվում է զգուշություն: Պեստիվիրուսներ տեսակին դասվող՝ խոշոր եղջերավոր անասունների դիարեայի վիրուսի քանակության կրճատումը կարող է բարդություններ առաջացնել թորզատման որոշ փուլերում, քանի որ այն կարող է առավել կայուն լինել pH ցածր արժեքի ներգործության նկատմամբ, քան ֆլավիվիրուսների, տոգավիրուսների այլ մոդելներ: Այդ առումով խոշոր եղջերավոր անասունների դիարեայի վիրուսը կարող է հանդես գալ որպես հեպատիտ С վիրուսի համար վատագույն սցենարի մոդել.

թաղանթավոր ԴՆԹ-վիրուսներ: Արյան հեղուկ մասի կոնտամինացման ռիսկը նվազագույն է: Սակայն, քանի որ որոշ հերպեսվիրուսներ կարող են առաջացնել վիրուսեմիա, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել վալիդացման հետազոտություններ՝ համապատասխան թաղանթավոր ԴՆԹ-վիրուսի (օրինակ՝ հերպեսվիրուսի՝ կեղծ կատաղության հարուցչի (Աուեսկի հիվանդություն)) օգտագործմամբ: Այսօրվա դրությամբ բացակայում են լաբորատոր վերարտադրման համար մատչելի՝ հեպատիտ В վիրուսի համար ցուցանշման համակարգերը: Բադերի հեպատիտ В վիրուսը կարող է օգտագործվել որպես մարդու հեպատիտ В վիրուսի մոդել: Սակայն միաժամանակ առաջանում է ցուցանշման համար այդ վիրուսը կրող հանդիսացող կենսաբանական առանձնյակ-տիրոջ (բադը կամ բադերի սկզբնական բջիջները) օգտագործման անհրաժեշտությունը: Հետեւաբար բադերի հեպատիտ В վիրուսի՝ վալիդացման հետազոտությունների անցկացման համար մոդելային վիրուսների նվազագույն հավաքածուի մեջ ներառման պահանջը պարտադիր չէ: Հատուկ դեպքերում, երբ ինակտիվացման նոր պրոցեդուրաների արդյունավետությունը (օրինակ՝ ՈՒՄ-ճառագայթումը) զգալիորեն պայմանավորված է թաղանթավոր վիրուսի տեսակով, որի նկատմամբ ինակտիվացման կամ հեռացման արդյունավետությունը հնարավոր չէ արտարկել սահմանափակ թվով վիրուսային մոդելներից, անհրաժեշտ է օգտագործել բադերի հեպատիտ В վիրուսը.

բ) անթաղանթ վիրուսներ:

Անթաղանթ վիրուսների վիրուսային ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման վալիդացման անցկացման համար անհրաժեշտ է օգտագործել ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման նկատմամբ ընկալունակ մոդելային վիրուսներ՝ անցկացված փուլերի արդյունավետության գնահատմամբ: Օրինակ՝ արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկների արտադրման ժամանակ կիրառվող՝ ջերմամշակմամբ վիրուսների ինակտիվացման փուլը կարող է արդյունավետ լինել հեպատիտ А-ի վարակայնության նվազեցման համար, սակայն այլ անթաղանթ վիրուսների դեմ՝ ոչ արդյունավետ:

Արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկների մի քանի խմբերի հետ ասոցացնում են հեպատիտ А վիրուսով հնարավոր կոնտամինացումը: Անհրաժեշտ է նախատեսել հեպատիտ А վիրուսի համար մոդելային վիրուսի օգտագործումը՝ արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկների արտադրության փուլերը վալիդացնելիս: Արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկների արտադրության փուլերի վալիդացումը կատարվում է B19 պարվովիրուսի համապատասխան մոդելի օգտագործմամբ: Որպես մոդելային վիրուսներ՝ սովորաբար օգտագործում են շների, խոզերի, մկների եւ խոշոր եղջերավոր անասունների պարվովիրուսներ:

Հեպատիտ А վիրուսի եւ B19 պարվովիրուսի մոդելների օգտագործմամբ իմունագլոբուլինների պատրաստուկների արտադրության վալիդացան անցկացումը: Սակայն հակամարմինների հետ կապ չունեցող վիրուսների մոդելներով հետազոտություններում ստացված տվյալները կարող են ոչ բավարար հստակ արտացոլել վիրուս չեզոքացնող հակամարմիններ պարունակող միջանկյալ արգասիքի մեջ հերպես վիրուսի կամ B19 պարվովիրուսի քանակության կրճատումը: Այս առումով այդ վալիդացումը կարող է անցկացվել (բայց ոչ պարտադիր)՝ հեպատիտ А եւ (կամ) B19 պարվովիրուսի հեռացման ունակության գնահատման համար:

Վալիդացման ժամանակ անհրաժեշտ է օգտագործել անթաղանթ վիրուսների մոդելներ՝ անհայտ անթաղանթ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման համար փուլի արդյունավետության գնահատման նպատակով.

գ) զտման (նանոզտման) փուլերի արդյունավետության վալիդացման հետազոտությունների համար օգտագործվող մոդելային վիրուսներ:

Նանոզտման փուլերը լայնորեն կիրառվում են արյան պատրաստուկներ արտադրելիս: Վալիդացման հետազոտություններում անհրաժեշտ է հաստատել արյան պատրաստուկների յուրաքանչյուր խմբի համար վիրուսի վարակայնության նվազումը՝ տարբեր չափսերի վիրուսների օգտագործմամբ՝ անկախ նանոզտման կիրառվող համակարգից: Վիրուսի ինակտիվացումը եւ (կամ) էլիմինացումը, որոնք կարող են տեղի ունենալ նանոզտում անցկացնելիս, դժվարացնում են միայն զտիչի օգնությամբ վիրուսների հեռացման քանակական որոշումը:

Կայունության փորձարկումներում հատուկ ուշադրություն պետք է դարձվի այն վիրուսներին, որոնք առավել դժվար է հեռացնել կոնկրետ զտիչի օգնությամբ: Ոչ մեծ չափսի անթաղանթ վիրուսների հեռացման համար նախատեսված փոքր չափսի ծակոտիներով զտիչների համար վիրուսների պանելը պետք է ներառի հեպատիտ А վիրուսի մոդելը եւ В19 պարվովիրուսի մոդելը (օրինակ՝ շների, խոզերի, մկների եւ խոշոր եղջերավոր անասունների պարվովիրուսները): Միջին չափսի վիրուսների հեռացման համար նախատեսված միջին չափսի ծակոտիներով զտիչների համար վալիդացման հետազոտություններում անհրաժեշտ է օգտագործել ՄԻԱՎ եւ անթաղանթ վիրուսներից մեկը (օրինակ՝ խոշոր եղջերավոր անասունների փորլուծության վիրուս):

8.2. Վալիդացման հետազոտության սահմանափակումները

106. Արյան պատրաստուկների արտադրական գործընթացի ընթացքում վիրուսի ինակտվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետության հավաստի փորձարարական հաստատման ստացման եւ ստացված տվյալների մեկնաբանման վրա ազդեցություն կարող են ունենալ մի շարք գործոններ: Արյան պատրաստուկի մեջ առկա հակամարմինները կարող են դժվարացնել վիրուսների անջատումը եւ ինակտիվացման նկատմամբ դրանց ընկալունակությունը, ինչպես նաեւ բարդացնել հետազոտության դիզայնի մշակումը՝ չեզոքացնելով վարակման նկատմամբ վիրուսների ունակությունը: Ավելին, չնոսրացված պլազման կամ դրանից ստացված թորամասերը սովորաբար թունավոր են վիրուսների ցուցանշման համար օգտագործվող բջիջների կուլտուրաների համար. նման դժվարություններ կարող են կապված լինել միջանկյալ արգասիքի մեջ այնպիսի քիմիական նյութերի ինչպես օրինակ՝ էթանոլ եւ էթիլակրիդինլակտատ, առկայությամբ: Այս առումով մինչ անալիզ անցկացնելը՝ կարող է պահանջվել նման ազդեցության վերացման համար հատուկ մշակված պրոցեդուրաների կատարում (օրինակ՝ նոսրացում, դիալիզ եւ այլն): Արյան պատրաստուկը կամ քիմիական նյութերը, որոնք օգտագործվում են դրա պատրաստման կամ մշակման համար, կարող են փոփոխել վիրուսների հատկությունները (օրինակ՝ հանգեցնել դրանց ինկապսուլացման եւ (կամ) ագրեգացման), ինչը կարող է բարդություններ ստեղծել մնացորդային վարակող ունակության հավաստի քանակական ցուցանիշների ստացման համար: Վիրուսային բեռնվածության չափման եւ դրա կրճատման փուլերի հնարավորությունների որոշման համար թույլատրվում է կիրառել նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդներ: Այդպիսի մեթոդների կիրառմամբ հետազոտությունները կարող են անցկացվել վիրուսների հեռացման եւ ինակտիվացման տարանջատման համար, երբ այդ գործընթացները տեղի են ունենում մշակման մեկ փուլի ընթացքում (օրինակ՝ կապլիլային թթվի թորզատման) կամ, երբ հնարավոր չէ անցկացնել վարակայնության քանակական անալիզ (օրինակ՝ վիրուս չեզոքացնող հակամարմինների առկայության պատճառով):

8.3. Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման համար մշակման լրացուցիչ փուլերի ներմուծման ռազմավարությունը

107. Արյան պատրաստուկներ արտադրողները մշտապես պետք է մշակեն եւ ներառեն արտադրական գործընթացում վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման նոր մեթոդներ՝ հաշվի առնելով նոր գիտական տվյալների ի հայտ գալը:

108. Արյան պատրաստուկների արտադրական գործընթացում վիրուսային ավտանգության մակարդակի բարձրացման համար հնարավորության առաջացման դեպքում արտադրողը պետք է սահմանի եւ հիմնավորի գործընթացում փոփոխությունների կատարման ժամանակացույցը, ինչպես նաեւ իր վրա վերցնի անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ արտադրության կատարելագործման մասին պարբերաբար հաշվետվություններ ներկայացնելու պարտավորությունը: Արտադրության գործընթացում փոփոխությունները պետք է կատարվեն առավելագույն սեղմ ժամկետներում՝ հաշվի առնելով արտադրողի հնարավորությունները: Քանի դեռ կատարվում են փոփոխություններ, անհրաժեշտ է խիստ գնահատել արյան պատրաստուկի մասին ունեցած բոլոր տվյալները՝ բժիշկներին արյան պատրաստուկի մասին արդիական տեղեկատվություն ներկայացնելու նպատակով (օրինակ՝ ներառել ինֆեկցիոն ազդակների մասին տեղեկատվությունը դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում):

8.4. Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման մեթոդների կրկնակի վալիդացումը

109. Արյան պատրաստուկի արտադրական գործընթացում կամ դրա առանձին փուլերում էական փոփոխություններ կատարելիս անհրաժեշտ է կատարել կրկնակի վալիդացման հետազոտություններ: Կրկնակի վալիդացման հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտության բացակայությունը պետք է հիմնավորվի արտադրողի կողմից:

110. Արյան պատրաստուկի կլինիկական կիրառման ժամանակ վիրուսով վարակման յուրաքանչյուր դեպք պետք է վերլուծվի արտադրողի եւ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից՝ համապատասխան միջոցների ձեռնարկման համար:

8.5. Կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի նվազեցման գնահատումը

111. Կենդանիների ինֆեկցիոն սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի գնահատման համար անհրաժեշտ է ղեկավարվել դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում եւ անասնաբուժության բնագավառում Միության մարմինների համապատասխան ակտերով:

9. Վիրուսների փոխանցման ռիսկի գնահատումը

9.1. Արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատման նկատմամբ ընդհանուր մոտեցումները

112. Սույն բաժնում բերված են արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատման անցկացման ընդհանուր ցուցումները, որոնցով պետք է ղեկավարվեն դրանց արտադրողները: Այդպիսի գնահատման անցկացումն անհրաժեշտ է վիրուսների, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության հրահանգին եւ բժշկական կիրառության համար դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող պահանջների թիվ 19 հավելվածին համապատասխան՝ պատրաստուկի մասին տեղեկատվության մեջ նշված մնացած հնարավոր ռիսկի նկատմամբ արյան պատրաստուկի անվտանգության մասին ձեւակերպումների հիմնավորման համար: Ռիսկի գնահատումը պետք է հնարավորինս ներառի արյան պատրաստի պատրաստուկի կոնկրետ չափաբաժնում վիրուսային կոնտամինանտի պարունակության հավանականության քանակական գնահատումը: Ստորեւ ներկայացված սկզբունքները կարող են կիրառվել ինչպես հայտնի, այնպես էլ նոր հայտնաբերված վիրուսների նկատմամբ:

9.2. Արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատման սկզբունքը

113. Արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատման սկզբունքը արյան պատրաստի պատրաստուկի չափաբաժնում վիրուսների ինֆեկցիոն մասնիկների հնարավոր քանակության վրա ազդող հետեւյալ գործոնների համալիր անալիզի անցկացման մեջ է՝

պլազմայի հավաքման շրջանում համաճարակաբանական իրավիճակը.

վիրուսեմիայի տիտրը.

վիրուսների մարկերների մասով թեստավորման առկայությունը.

վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերը.

պատրաստի պատրաստուկի ելքը:

Ռիսկի գնահատման հավաստիությունը եւ հուսալիությունը պայմանավորված են լինելու այդ գործոնների մասին մատչելի գիտական տեղեկատվության քանակով: Ռիսկի գնահատման համար անհրաժեշտ է դիտարկել արդյունքների ստացման համար վատագույն հնարավոր պայմանները, որոնք թույլ կտան առավել մեծ վստահությամբ հայտարարել վիրուսային անվտանգության մասին: Անհրաժեշտ է նույնպես անցկացնել արտադրական գործընթացի՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու հնարավորության գնահատում (վիրուսներն ինակտիվացնելու (կամ) էլիմինացնելու ընդհանուր ունակություն) տվյալ վիրուսի հնարավոր քանակության նկատմամբ, որը կարող է առկա լինել ելանյութերում (վիրուսի սկզբնական հնարավոր քանակությունը): Կարելի է լրացուցիչ գնահատել արյան պատրաստի պատրաստուկի մեկ չափաբաժնի հնարավոր վիրուսային կոնտամինացիան՝ հաշվի առնելով այդ դեղապատրաստուկի մեկ չափաբաժնի արտադրության համար անհրաժեշտ ելանյութերի քանակությունը:

9.3. Վիրուսի հնարավոր սկզբնական քանակությունը

114. Անհրաժեշտ է գնահատել պլազմայում հնարավոր առկա վիրուսների քանակությունը, որոնք կարող են կոնտամինացնել արյան պատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվող պլազմայի պուլերը (վիրուսի հնարավոր սկզբնական քանակություն): Վիրուսի հնարավոր սկզբնական քանակությունը որոշվում է վիրուսեմիայով դոնորների թվով, որոնց պլազման կարող է հայտնվել պլազմայի արտադրական պուլում, յուրաքանչյուր դոնորից ստացված պլազմայի ծավալով եւ կոնտամինացված դոնորական նմուշում վիրուսի տիտրով, որը կարող էր չհայտնաբերվել վիրուսների փորձարկումներ անցկացնելիս:

115. Վիրուսով կոնտամինացված պլազմայի նմուշների քանակությունը պայմանավորված է դոնորների պոպուլյացիայի համաճարակաբանական բնութագրով եւ յուրաքանչյուր դոնորի դոնացիայի հաճախականությամբ:

116. Անհրաժեշտ է գնահատել այնպիսի գործոնների ներդնումը, ինչպես օրինակ՝ դոնորների ընտրության եւ հեռացման չափորոշիչները, կարանտինային պահպանման կարգը եւ պլազմայի կոնտամինացված նմուշների քանակության կրճատման արդյունավետությունը, որոնք կարող են հայտնվել պլազմայի արտադրական պուլում:

117. Պլազմայի հիմնական դոսյեից դոնորների կոնկրետ պոպուլյացիայի մասին ցանկացած մատչելի տեղեկատվություն պետք է օգտագործվի արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատում անցկացնելիս: Այն դեպքում, երբ նման տեղեկատվությունը բացակայում է, այն պետք է որոնել այլ աղբյուրներում (օրինակ՝ դոնորական պոպուլյացիայի ընդհանուր համաճարակաբանական հետազոտություններում կամ փորձարարական հետազոտություններում):

118. Վիրուսեմիայի ժամանակահատվածը պետք է նկարագրել՝ հաշվի առնելով դրա տեւողությունը եւ վիրուսի տիտրը: Հատուկ մեթոդների կիրառմամբ անհատական սքրինինգ կատարելիս (շճաբանական կամ նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդների) անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել կոնտամինացված դոնորական նյութում վիրուսի տիտրին, որը նման տեխնոլոգիաների օգնությամբ ենթակա չէ անալիզի (օրինակ՝ նյութն ստացվել է շճաբանական պատուհանի ժամանակահատվածում):

119. Մինիպուլը դոնորական պլազմայի նմուշների կոնկրետ քանակի ալիկվոտներ են, որոնք միավորված են թեստավորման համար պուլերում: Մինիպուլերի թեստավորումը (օրինակ՝ NAT տեխնոլոգիայի օգնությամբ) կարող է հանդես գալ որպես վիրուսի բարձր կոնցենտրացիայով դոնորական նյութի հայտնաբերման եւ օգտագործումից հանելու արդյունավետ միջոց: Երկու դեպքում էլ (եւ առանձին դոնորական նմուշներ թեստավորելիս, եւ մինիպուլ թեստավորելիս) պլազմայի արտադրական պուլում հնարավոր սկզբնական քանակությունը պետք է արտարկվի տիտրի մոտավոր գնահատման եւ չհայտնաբերված վիրեմիկ նմուշների քանակության օգտագործմամբ: Կոնտամինացումը շատ ավելի դյուրին է հայտնաբերել այն միջոցների օգնությամբ, որոնք թույլ են տալիս նույնականացնել եւ հեռացնել կոնտամինանտները մինիպուլի կամ առանձին դոնորի մակարդակով, քան պլազմայի ամբողջ արտադրական պուլը թեստավորելիս: Սակայն նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի կիրառմամբ պլազմայի արտադրական պուլի թեստավորումը թույլ է տալիս որոշել հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտների պարունակության լավ վերահսկվող վերին սահմանը:

9.4. Վիրուսներն ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու արտադրական գործընթացի ունակության գնահատումը

120. Արտադրական գործընթացի՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու եւ (կամ) (հեռացնելու) հնարավորության որոշման եւ այդ տվյալները մեկնաբանելու սկզբունքները շարադրված են սույն կանոնների 4-րդ գլխում: Անհրաժեշտ է ապացուցել արտադրության նվազեցված մասշտաբի պիտանիությունը եւ վիրուսային բեռնվածության նվազեցման ստացվող գործակիցների կիրառելիությունը: Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների այլ սահմանափակումներ՝ յուրաքանչյուր փուլում վիրուսային բեռնվածության նվազեցման լոգարիթմների գումարման ճշգրտություն, վալիդացված հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների պիտանիություն, ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման չափվող մակարդակի փորձարարական սահմանափակումներ:

121. Նոր ախտորոշված վիրուսների համար անհրաժեշտ է մանրակրկիտ դիտարկել դրանց բնորոշ բոլոր սպեցիֆիկ ֆիզիկական հատկությունները՝ վիրուսների այն մոդելների հետ համեմատած, որոնց մասին արդեն առկա են տվյալներ: Եթե նոր վիրուսի հետազոտությունը կարող է անցկացվել լաբորատոր պայմաններում, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել փորձարարական հետազոտություններ նոր վիրուսի հատկությունների՝ նախկինում ստացված տվյալներին համապատասխանությունը գնահատելու համար: Եթե նոր վիրուսը հնարավոր չէ օգտագործել փորձարարական հետազոտություններում եւ նախկինում ստացված տվյալները վերաբերում են այն վիրուսներին, որոնք հարմար մոդելներ չեն նոր վիրուսների համար, ապա անհրաժեշտ է դիտարկել վիրուսի առավել կից մոդելով փորձարարական հետազոտությունների անցկացման հնարավորությունը: Պայմանավորված մատչելի տվյալներով՝ համապատասխան վիրուսի կամ վիրուսի առավել սպեցիֆիկ մոդելի օգտագործմամբ հետագա վալիդացման անցկացման անհրաժեշտության մասին որոշումն անհրաժեշտ է ընդունել՝ հաշվի առնելով արյան պատրաստուկի տեսակը:

9.5. Վիրուսային անվտանգության հարցում սպեցիֆիկ հակամարմինների դերը

122. Վիրուսները չեզոքացնող սպեցիֆիկ հակամարմինների հնարավոր մասնակցությունը կարող է բարձրացնել արյան պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության մակարդակը: Արյան պատրաստի պատրաստուկում առկա հակամարմինների սպեկտրի որոշումը եւ դրանք՝ վիրուսները չեզոքացնելու ունակության վալիդացման անցկացումը կարող են օգտագործվել արյան կոնկրետ պատրաստուկի վիրուսային անվտանգության ապահովման գործում սպեցիֆիկ հակամարմինների դերի հիմնավորման համար: Թորզատման համար պլազմայի պուլում առկա սպեցիֆիկ հակամարմինների վիրուսային անվտանգության ապահովման գործում ներդնումը դժվար է գնահատել, քանի որ բացակայում է արտադրության այդ փուլում սպեցիֆիկ հակամարմիններով վիրուսների չեզոքացման մասին տեղեկատվությունը, ինչպես նաեւ հետագա մշակման ընթացքում հակամարմիններով վիրուսային հակածինների համալիրների կայունության պահպանման մասին տվյալները:

9.6. Վիրուսային կոնտամինացման ռիսկի գնահատման հիմնական սկզբունքները

123. Վիրուսներն ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու արտադրական գործընթացի ունակությունը պետք է զգալիորեն գերազանցի վիրուսի հնարավոր քանակությունը, որը կարող է հայտնաբերվել արտադրական գործընթացում՝ թույլ տալու համար ապահովել արյան պատրաստի պատրաստուկի համար անվտանգության բավարար պաշարը: Չկա վիրուսային բեռնվածության կիրառելիության ցուցանիշի որեւէ կոնկրետ արժեք, քանի որ վիրուսային մասնիկների քանակության կրճատման գործակիցը պայմանավորված է գնահատման արդյունքների մեկնաբանման տարբեր որակական ասպեկտներով: Արյան պատրաստուկի մեկ չափաբաժնում (մեկ փաթեթվածքում) վիրուսային մասնիկների հնարավոր կիրառելի քանակությունը պետք է դիտարկել՝ հաշվի առնելով այդ եւ այլ գործոններ:

Արյան պատրաստի պատրաստուկում վիրուսի մասնիկների հաշվարկը

124. Արյան պատրաստի պատրաստուկի մեկ չափաբաժնի (մեկ փաթեթվածքի) արտադրության համար անհրաժեշտ պլազմայի ծավալը անհրաժեշտ է որոշել՝ հաշվի առնելով գործընթացի արտադրողականությունը, սերիայի չափսը եւ պլազմայի մեկ սերիայից ստացվող չափաբաժինների քանակությունը (փաթեթվածքների քանակությունը): Համապատասխան տվյալներն ստանում են արյան պատրաստուկի արտադրական գործընթացը վալիդացնելիս: Պլազմայի անհրաժեշտ քանակության մասին տեղեկատվությունը, ինչպես նաեւ վիրուսային ինակտիվացման վալիդացման հետազոտություններում ստացված տվյալները եւ վիրուսի սկզբնական հնարավոր քանակության մասին տվյալներն անհրաժեշտ է օգտագործել արյան պատրաստուկի մեկ չափաբաժնում (փաթեթվածքում) վիրուսի մասնկիների քանակության գնահատման համար: Վիրուսի մասնիկների մոտավոր քանակությունը հաշվարկում են հետեւյալ բանաձեւով՝

$N=\frac{c×V}{R}$,

որտեղ՝

N-ը՝ պլազմայի պատրաստուկի մեկ սրվակում վիրուսի մասնիկների մոտավոր քանակությունն է.

c-ն՝ պլազմայի պուլում վիրուսի հնարավոր կոնցենտրացիան.

V-ն՝ արյան պատրաստուկի մեկ սրվակի արտադրության համար անհրաժեշտ պլազմայի ծավալը.

R-ն՝ վալիդացման հետազոտություններում ստացված վիրուսի քանակության կրճատման գործակիցը:

Վիրուսի մասնիկների քանակության հաշվարկման օրինակը ներկայացված է սույն կանոնների 2-րդ գլխում։

125. Արյան պատրաստուկի մեկ սրվակում վիրուսի ենթադրվող մասնիկների քանակությունը կարելի է նույնպես դիտարկել մարդու համար նվազագույն վարակող չափաբաժնի մասին եւ արյան պատրաստուկի այն քանակության մասին առկա տվյալների ասպեկտում, որը սովորաբար մարդուն ներմուծելու համար է օգտագործվում: Մարդու վարակման համար բավարար չափաբաժնի ցանկացած նշում անհրաժեշտ է հաստատել արյան պատրաստուկի ներմուծման ուղու մասին տվյալներով: Եթե նման տվյալներ մատչելի չեն, ապա անհրաժեշտ է կիրառել պահպանողական մոտեցում եւ օգտագործել վիրուսի գենոմ՝ որպես ելանյութում վիրուսի ինֆեկցիոն մասնիկների ցուցիչ: Որպես կանոն՝ անթույլատրելի է օգտագործել *in vitro* վարակելիության մասին տվյալները, քանի որ բարդ է հասկանալ, արտացալում է արդյոք ինֆեկցիոն մասնիկների եւ բջիջների կուլտուրայում ստացված վիրուսի գենոմների միջեւ հարաբերությունը *in vivo* առաջացող վիրուսի վարակելիությունը: Ավելին, բջիջների կուլտուրաների զգայունությունը կարող է չարտացոլել *in vivo* վարակման արդյունավետությունը:

Կլինիկական փորձը եւ դիտարկումը

126. Անհրաժեշտ է վերլուծել արյան պատրաստուկի միջոցով վիրուսների փոխանցման կլինիկական փորձը՝ ներառյալ արյան պատրաստուկի կամ համանման դեղապատրաստուկի միջոցով վիրուսների փոխանցման մասին բոլոր հաղորդումները:

127. Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ արյան պատրաստուկները պացիենտներին ներմուծելիս վիրուսների փոխանցման հնարավորության մասին տեղեկատվությունը բավարար չէ, քանի որ դրանցում մասնակցում են ոչ մեծ թվով պացիենտներ եւ օգտագործվում է արյան պատրաստուկների միայն մի քանի սերիա:

128. Արյան պատրաստուկի կլինիկական կիրառման կուտակված փորձը կարող է օգտակար լինել դրա անվտանգության գնահատման համար՝ պայմանով, որ անվտանգության վրա բացասաբար ազդող ոչ մի գործոն (օրինակ՝ համաճարակաբանական իրավիճակ) լուրջ փոփոխություններ չի կրել:

129. Սակայն փաստաթղթավորված փոխանցման բացակայությունը չի վկայում արյան պատրաստուկի վիրուսային անվտանգության մասին, քանի որ կարող են առաջանալ վիրուսի փոխանցման չգրանցված դեպքեր, կամ արյան պատրաստուկը կարող է օգտագործվել կոնկրետ ինֆեկցիայի նկատմամբ ոչ ընկալունակ պոպուլյացիայի բուժման համար: Դա հատկապես կարեւոր է նոր կամ այն վիրուսների համար, որոնք վատ են ուսումնասիրվել դիտարկման համակարգի շրջանակներում (օրինակ՝ B19 պարվովիրուս):

130. Անհրաժեշտ է անցկացնել արյան բոլոր պատրաստուկների համար ՄԻԱՎ, հեպատիտներ А, В, С վիրուսների եւ B19 պարվովիրուսի փոխանցման ռիսկի գնահատում՝ գրանցման ընթացակարգ անցկացնելիս՝ բացառությամբ մարդու ալբումինի պատրաստուկների: Ռիսկի գնահատումն օգտագործվում է դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության հրահանգին եւ բժշկական կիրառության համար դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող պահանջների թիվ 19 հավելվածին համապատասխան դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում վիրուսային անվտանգության եւ ցանկացած մնացորդային հնարավոր ռիսկի մասով ձեւակերպումների հիմնավորման համար:

131. Արյան գրանցված պատրաստուկներ կիրառելիս B19 պարվովիրուսի եւ հեպատիտ А վիրուսի փոխանցման ռիսկի գնահատումն անցկացվում է այդ վիրուսների մասով մաքրման միջոցների արդյունավետության ապացույցների առկայության դեպքում: Նման հաստատումների բացակայության դեպքում ռիսկի գնահատման անցկացում չի պահանջվում: Ցանկացած դեպքում ՄԻԱՎ-ի, հեպատիտ В եւ С վիրուսների հետ կապված ռիսկի գնահատման անցկացում չի պահանջվում:

132. Ռիսկի գնահատումը չի անցկացվում մարդու ալբումինի նոր մշակված կամ գրանցված դեղապատրաստուկների համար, որոնք արտադրվում են Միության դեղագրքի դեղագրքային հոդվածի հիման վրա մասնագրերին, իսկ դրանում տվյալ հոդվածի բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքրերի դեղագրքային հոդվածներին համապատասխան՝ ըստ Կոնի կամ Կիստլեր-Նիցշմանի թորզատման մեթոդների: Մարդու ալբումինի դեղապատրաստուկների ընդհանուր բնութագրում անհրաժեշտ է ներառել վիրուսային անվտանգության մասին ընդհանուր նշումը: Ռիսկի գնահատումն անհրաժեշտ կլինի այն դեպքում, երբ մարդու ալբումինի պատրաստուկի արտադրության համար կիրառել են այլ մեթոդներ:

133. Անհրաժեշտ է տեղեկացնել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին) պլազմայի պուլում ներառված դոնորական նյութի՝ ՄԻԱՎ-ով կամ հեպատիտ А, В եւ С վիրուսներով վարակման նշաններ հայտնաբերելիս:

134. Եթե արյան հավաքումից հետո ստացված տեղեկությունները մատնանշում են պլազմայի արտադրական պուլում կոնտամինացված դոնացիայի հայտնվելը, ապա տվյալ խմբաքանակի համար անհրաժեշտ է անցկացնել ռիսկերի գնահատումը: Այդ դեպքերում անհրաժեշտ է հղում կատարել արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեում ներառված ռիսկերի գնահատմանը: Ռիսկի մանրամասն գնահատումը հիմնավորելու նպատակով կարելի է հղում կատարել նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնոլոգիայի օգնությամբ որոշված պլազմայի արտադրական պուլում հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտների պարունակության վերին սահմանին:

10. Որպես օժանդակ նյութեր եւ բժշկական արտադրատեսակներում որպես օժանդակ նյութեղեն դեղամիջոցների այլ խմբերի արտադրության համար օգտագործվող արյան պատրաստուկները

135. Արյան պատրաստուկները լայնորեն օգտագործվում են այլ խմբերի դեղամիջոցների արտադրության համար որպես հումքային նյութեր (օրինակ՝ մարդու ալբումինն օգտագործվում է բջիջների կուլտիվացման համար միջավայրում), ռեակտիվներ (օրինակ՝ հակատրոմբինը ավելացվում է IX կոնցենտրացված գործոնի արտադրության ժամանակ), ազդող նյութեր (օրինակ՝ ռադիոդեղագործական պատրաստուկների) կամ oժանդակ նյութեր (օրինակ՝ մարդու ալբումինն ավելացվում է պլազմայից ստացվող պատրաստուկի, պատվաստանյութի եւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի պատրաստուկի մեջ, հակատրոմբինը ավելացվում է պրոտրոմբինային համալիրի պատրաստուկների կոնցենտրատներում): Արյան պատրաստուկները բժշկական արտադրատեսակներում օգտագործվում են որպես օժանդակ նյութեր եւ, Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի 2016 թվականի փետրվարի 12-ի որոշմամբ հաստատված՝ Բժշկական արտադրատեսակների գրանցման ու անվտանգության, որակի եւ արդյունավետության փորձաքննության կանոնների համաձայն, ենթարկվում են փորձաքննության՝ դեղապատրաստուկների մասին օրենսդրությանը համապատասխան:

10.1. Պլազմայի հավաքումից հետո տեղեկատվության հսկումը

136. Արյան պատրաստուկի արտադրության եւ մշակման ժամանակ օգտագործվող ելանյութերի մասով սույն գլխում, արյան (պլազմայի) դոնորից մինչեւ արյան պատրաստի պատրաստուկ ուղիղ եւ հակառակ ուղղություններով հսկման կազմակերպման միջոցներում բերված արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեին ներկայացվող պահանջները տարածվում են նաեւ այլ դեղամիջոցների, պատրաստուկների արտադրության համար կամ բժշկական արտադրատեսակների կազմում որպես արյան օժանդակ ածանցյալ օգտագործվող պլազմայից ստացվող արտադրանքի վրա: Դա ենթադրում է պլազմայի միջանկյալ արգասիք արտադրողի եւ պատրաստի դեղապատրաստուկ կամ բժշկական արտադրատեսակ արտադրողի միջեւ պայմանագրի կնքում, որով նախատեսվում է դոնացիայից հետո առնվազն 30 տարվա ընթացքում պլազմայի այդ արտադրանքի հսկման մասին գրառումների կատարում:

10.2. Որակը եւ մասնագրերը

137. Եթե արյան պատրաստուկն օգտագործվում է այլ խմբերի դեղամիջոցների արտադրության համար կամ ներառվում է բժշկական արտադրատեսակի կազմում, ապա դրա որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածի, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածի պահանջներին, ինչպես թերապեւտիկ նպատակներով կիրառության համար արյան այդ պատրաստուկների արտադրության դեպքում:

138. Եթե արյան պատրաստուկն օգտագործվել է այլ խմբերի դեղամիջոցների արտադրության համար կամ ներառել են բժշկական արտադրատեսակների կազմում, ապա արյան այդ պատրաստուկի մասին ամբողջական տեղեկատվությունն անհրաժեշտ է ներառել այդ դեղամիջոցների կամ բժշկական արտադրատեսակների գրանցման դոսյեում:

139. Որպես օժանդակ նյութ արյան գրանցված պատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործման դեպքում եւ պլազմայի հիմնական դոսյեում առկա թորզատման համար պլազմայի մասին տեղեկատվության առկայության դեպքում այդ պատրաստուկի որակը հաստատող փաստաթղթերի ամբողջական փաթեթը կարելի է չներառել գրանցման դոսյեում: Այդ դեպքում բավական է ներկայացնել արտադրական գործընթացի տեխնոլոգիական սխեման ներառող փաստաթղթերի լրակազմ փաթեթ, արյան պատրաստի պատրաստուկի մասնագրեր, կայունության մասին տվյալների ռեզյումե՝ ներառյալ հաստատված պիտանիության ժամկետի մասին տվյալները, վիրուսային կոնտամինացման ռիսկի գնահատումը եւ այդ պատրաստուկի որակական եւ քանակական կազմի նկարագրությունը:

140. Մասնագրերի համաձայն՝ արտադրության մեջ օգտագործվող արյան պատրաստուկները պետք է ունենան պիտանիության (պահպանման ժամկետ) գործող ժամկետ՝ ելանյութի, միջանկյալ արգասիքի, պատրաստի դեղապատրաստուկի կամ բժշկական արտադրատեսակի կազմում ներառման պահի դրությամբ:

141. Այդ դեպքում դեղապատրաստուկի մշակումը եւ հետազոտությունը (օրինակ՝ դեղագործական մշակում, ներարտադրական փորձարկումներ կամ պատրաստի պատրաստուկի փորձարկումներ, ինչպես նաեւ կայունության հետազոտություններ) մատնանշելու են արտադրության մեջ արյան պատրաստուկի օգտագործման համար պիտանիությունը:

142. Չի պահանջվում պահպանման տարբեր ժամկետներում գտնվող օժանդակ նյութեր կամ ռեագենտներ ներառող արյան պատրաստի պատրաստուկով կայունության առանձին հետազոտությունների անցկացում:

143. Եթե անդամ պետության օրենսդրությամբ նախատեսված է արյան պատրաստուկների սերիայի թողարկման մասով լիազորված մարմնի թույլտվության ստացում, ապա բժշկական արտադրատեսակներում օգտագործվող արյան ածանցյալների մասով պետք է ներկայացվեն այդպիսի չկշռաբաշխված եւ (կամ) պատրաստի արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայի նմուշի փորձարկման մասին տեղեկություններ պետական լաբորատորիայի կամ այդ նպատակների համար անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից ընտրված լաբորատորիայի կողմից:

10.3. Պիտանիության ժամկետների (պահպանման ժամկետների) համաժամանակեցումը

144. Եթե արյան պատրաստուկն օգտագործվում է այլ խմբերի դեղամիջոցների արտադրության համար կամ ներառվում է բժշկական արտադրատեսակների կազմում, անհրաժեշտ է համաժամանակեցնել դրա պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) պատրաստի պատրաստուկի կամ բժշկական արտադրատեսակի պիտանիության ժամկետի հետ հետեւյալ նպատակներով՝

այլ դեղապատրաստուկներում որպես օժանդակ նյութեր կամ որպես արյան օժանդակ ածանցյալ օգտագործվող արյան պատրաստուկների՝ դոնորի ընտրության, դոնորական նյութի սքրինինգի եւ պլազմայի պուլի թեստավորման գործող հանձնարարականներին համապատասխանության ապահովում եւ ապացույցներ, որ դրա համար օգտագործվում են թեստավորման ժամանակակից մեթոդներ.

արյան պատրաստուկի որակի ցուցանիշների՝ Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի արդի պահանջներին համապատասխանության ապահովում:

145. Արտադրողի մոտ կարող են առաջանալ բարդություններ՝ որպես օժանդակ նյութեր կամ որպես արյան օժանդակ ածանցյալ օգտագործվող արյան պատրաստուկների սերիաների պիտանիության ժամկետները դեղաձեւի կամ բժշկական արտադրատեսակի պիտանիության ժամկետների (պահպանման ժամկետների) հետ սինքրոնացնելիս: Սույն բաժնի 144-րդ կետով նախատեսված պահանջներից ցանկացած շեղում պետք է հիմնավորվի:

146. Արյան պատրաստուկների ելանյութերին եւ որակին ներկայացվող պահանջների ցանկացած փոփոխություն պահանջում է կատարված փոփոխությունների ազդեցության գնահատում՝ ներառյալ ոչ միայն որպես ազդող նյութ այդ պատրաստուկի օգտագործման մասով, այլ նաեւ այլ խմբերի դեղամիջոցների արտադրությունում օգտագործման կամ բժշկական արտադրատեսակի կազմում օգտագործման հնարավորության մասով:

104. Մարդու ալբումինի պատրաստուկները

147. Հաստատված արտադրական գործընթացների համաձայն ստացված՝ մարդու ալբումինի պատրաստուկները վիրուսների փոխանցման մասով ունեն կլինիկական անվտանգության բավարար պրոֆիլ: Այնուամենայնիվ, մարդու ալբումինի եւ մարդու արյան պլազմայից ստացվող այլ դեղամիջոցների պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության լիարժեք երաշխիքը բացակայում է:

148. Քանի որ մարդու ալբումինի պատրաստուկի մեկ սերիա կարող է օգտագործվել որպես օժանդակ նյութ այլ դեղապատրաստուկների կամ բժշկական արտադրատեսակների մի քանի սերիաների արտադրության համար՝ ոչ մեծ քանակություններով, ապա անհրաժեշտ է մանրամասն ընտրել մարդու ալբումինի պատրաստուկի օգտագործվող սերիա՝ շուկայից մեծ ծավալի արտադրանքի հետկանչը սահմանափակելու նպատակով:

Գլուխ 21. Հետերոլոգիկ իմունագոբուլինների եւ շիճուկների արտադրության եւ որակի հսկողության մասով ցուցումները

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլխում բերված են ելանյութի ընտրության եւ փորձարկումների, կենդանի-պրոդուցենտների իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների դեղապատրաստուկների արտադրության եւ որակի հսկողության կանոններն ու ցուցումները եւ առկա են իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների հետերոլոգիկ պատրաստուկների դեղագործական մշակմանը, կենդանի-պրոդուցենտներին, իմունացման համար օգտագործվող հակածիններին եւ պատրաստուկների դիտարկվող խմբի վիրուսային անվտանգության ապահովման մասով միջոցներին ներկայացվող պահանջները: Կենդանիների իմունագլոբուլինները եւ հիպերիմունային շիճուկներն ստանում են տարբեր տեսակների կենդանիների շիճուկներից, այդ թվում՝ ճագարներից, ձիերից, այծերից եւ ոչխարներից: Թույլատրվում է այլ տեսակի կենդանիների օգտագործումը, օրինակ՝ եթե դա հիմնավորված է արտադրողի կողմից դեղագործական մշակման փաստաթղթերում: Այն պացիենտների համար, որոնք ունեն հետերոլոգիկ սպիտակուցի անտանելիություն, անհրաժեշտ է նախատեսել տարբեր տեսակների կենդանիների շիճուկից ստացվող այլընտրանքային դեղապատրաստուկներ:

2. Կոնկրետ հակածինով իմունիզացված կենդանի-պրոդուցենտների արյան պլազման (շիճուկը) մարդու կողմից թերապեւտիկ եւ կանխարգելիչ կիրառության համար նախատեսված հետերոլոգիկ իմունագլոբուլինների եւ իմունային շիճուկների պատրաստուկների (այսուհետ՝ իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկներ) արտադրության համար օգտագործվող կենսաբանական նյութի ստացման աղբյուր է: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների մաքրված պատրաստուկները պարունակում են առավելապես կենդանի-պրոդուցենտների արյան պլազմայի (շիճուկի) G իմունագլոբուլիններ:

3. Մասնակի մաքրված պատրաստուկներ համարվող իմունագլոբուլինների եւ շիճուկներ պատրաստուկները կարող են կազմում նույնպես պարունակել կենդանի-պրոդուցենտների արյան պլազմայի (շիճուկի) իմունագլոբուլինային թորամասին չվերաբերող պլազմայի (շիճուկի) այլ բաղադրիչներ: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների այդպիսի պատրաստուկները հարստացված են իմունացման համար օգտագործված հակածնի սպեցիֆիկ հակամարմիններով, սակայն նույնպես կարող են պարունակել հակամարմիններ այլ հակածինների դեմ, որոնց նկատմամբ իմունիզացում չի անցկացվել, ինչպես նաեւ տարբերվել դրանց կիրառման ցուցումներով:

4. Կենդանի-պրոդուցենտներից ստացվող իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների անվանացանկն իր մեջ ներառում է՝

հակալիմֆոցիտար իմունագլոբուլին (շիճուկ).

մանրէային եւ այլ տոքսինների դեմ հակատոքսիկ շիճուկներ (օրինակ՝ հակաբոտուլինիկ շիճուկներ, դիգոքսինի դեմ շիճուկներ).

մանրէային եւ վիրուսային հակածինների դեմ շիճուկներ.

օձերի, կարիճների եւ սարդերի դեմ շիճուկները:

5. Քանի որ շիճուկների թերապեւտիկ կիրառությունն իրականացվում է XX դարից սկսած մինչ այսօր, առկա է դրանց արտադրության եւ որակի հսկողության գործնական զգալի փորձ:

6. Հակալիմֆոցիտար իմունագլոբուլինի (շիճուկի) պատրաստուկները լայնորեն օգտագործվում են պատվաստի սուր մերժման կանխարգելման եւ բուժման համար, ողնուղեղի փոխպատվաստումից հետո «պատվաստը տիրոջ դեմ» (GvHD) ռեակցիայով առաջացած պաթոլոգիայի բուժման եւ ապլաստիկ անեմիայի բուժման համար:

7. Մշակվել են իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների նոր պատրաստուկներ, օրինակ՝ հավի դեղնուցից ստացված իմունային շիճուկ՝ մակաբուծային ինֆեկցիաներով առաջացած ՁԻԱՀ հիվանդների մոտ դիարեայի բուժման համար: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկները նախատեսված են միջմկանային, ներերակային եւ ենթամաշկային կիրառության համար: Որոշ դեղապատրաստուկների կիրառության համար պահանջվում է դրանց՝ մեծ ծավալների ֆիզլուծույթով նախնական նոսրացում:

8. Պրեցիպիտացմամբ ստացված եւ ամբողջական հակամարմիններից բացի կենդանիների արյան շիճուկի այլ ֆիզիոլոգիական բաղադրիչներ պարունակող՝ կենդանիների արյան չմաքրված շիճուկների առաջին պատրաստուկները ներկայումս փոխարինվում են իմունագլոբուլինների մաքրված պատրաստուկներով, որոնց որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

9. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների նոր մշակվող պատրաստուկների արտադրական գործընթացով պետք է նախատեսվեն դրանց մաքրման առավել առավել արդյունավետ փուլեր: Օրինակ՝ որպես ազդող նյութեր իմունագլոբուլինների մաքրված F(ab')2 կամ Fab ֆրագմենտներ պարունակող իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկներն ստացվում են պեպսինով կամ պապաինով՝ իմունագլոբուլինի մոլեկուլի սպիտակուցի ֆերմենտատիվ պրոտեոլիզի արդյունքում:

10. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների կլինիկական կիրառության կարեւոր առանձնահատկությունն է ռեցիպիենտներին օժանդակ նյութերով, պիրոգեներով, ագրեգացված մոլեկուլներով եւ իմունային համալիրներով սենսիբիլիզացման հետ կապված անցանկալի ռեակցիաների բարձր ռիսկը: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության տեխնոլոգիան պետք է ապահովի բալաստային նյութերից մաքրման բարձր մակարդակը, ինչպես նար վիրուսների եւ պրիոնների մասով անվտանգությունը (օրինակ՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչը (TSE)): Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է ձգտել հետերոլոգիկ սպիտակուցի քանակի նվազեցման նպատակով իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրական գործընթացի կատարելագործմանը, դրա ագրեգացված մոլեկուլների քանակության նվազեցմանը, իմունագլոբուլիններից եւ շիճուկներից ստացվող պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության բարձրացմանը եւ հսկողության համարժեք մեթոդների մշակմանը: Կենդանիների իմունագլոբուլինների (հիպերիմունային շիճուկների) որակը անհրաժեշտ է վերլուծել անհատական ծրագրին համապատասխան՝ հաշվի առնելով յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի հատկությունները, դրա կիրառման ցուցումները եւ շուկայում այլընտրանքային պատրաստուկների առկայությունը: Տվյալ խմբի դեղապատրաստուկների արտադրության եւ ստուգիչ փորձարկումների նկատմամբ պետք է կիրառվի սույն կանոնների 15.2 գլխում նշված 3R (փոխարինում, բարելավում եւ կրճատում (replacement, refinement, reduction)) սկզբունքը:

2. Կիրառության ոլորտը

11. Սույն գլուխը պարունակում է թերապեւտիկ նպատակներով մարդու կողմից կիրառության համար օգտագործվող իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների մասով պահանջներ եւ չի տարածվում ախտորոշիչ նպատակներով նախատեսված իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների վրա:

3. Դեղագործական մշակման ժամանակ իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների բնութագրերի սահմանումը

12. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների ցանկացած մշակվող պատրաստուկի ազդող նյութ պետք է ուումնասիրվի (բնութագրվի) քիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներով:

13. Առանձնակի ուշադրություն պետք է դարձվի իմունագլոբուլինի ֆիզիկաքիմիական տարբեր հատկությունների ուսումնասիրության համար անալիտիկ մեթոդների լայն սպեկտրի օգտագործմանը: Անհրաժեշտ է հստակ որոշել պարտադիր հետազոտությունների ծավալը՝ դեղագործական մշակման ժամանակ իմունագլոբուլինի հատկությունների բազմակողմանի գնահատման համար եւ պատրաստի պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի որակի գնահատման համար պահանջվող փորձարկումների ցանկը: Նույնպես անհրաժեշտ է հաստատել, որ պատրաստուկն օժտված է հակածինների հետ կապման բնութագրական պրոֆիլով:

14. Պետք է ուսումնասիրվեն հակածին-թիրախի հետ կապումից հետո առաջացող ցանկալի եւ անցանկալի երկրորդային գործընթացները, ինչպես նաեւ հաստատվի, որ արտադրանքը պարունակում է G իմունագլոբուլինի սահմանված կոնցենտրացիա: Անհրաժեշտ է հետազոտել այլ դասերի իմունագլոբուլինների պարունակությունը: Պատրաստուկը չպետք է պարունակի այն քանակությամբ մարդու հյուսվածքների հետ խաչաձեւ փոխազդող հակամարմիններ, որը կնվազեցնի կլինիկական անվտանգությունը: Աբսորբման անցկացման համար էրիտրոցիտների օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել հեմոգլոբինի մնացորդային պարունակության ցածր մակարդակը:

15. Պետք է որոշվի սպիտակուցի պարունակությունը, դրա կազմը, իմունագլոբուլինի մոլեկուլի ագրեգացման եւ ֆրագմենտացման աստիճանը: Եթե աբսորբում անցկացնելիս օգտագործվել են մարդու արյան բջիջներ, անհրաժեշտ է պատրաստուկում ցուցադրել հեմագլյուտինինների եւ հեմոլիզների ցածր մնացորդային պարունակությունը: Պետք է գնահատվի իմունագլոբուլինների իմունառեակտիվությունը: Անհրաժեշտ է որոշել իմունագլոբուլինների մաքրված դեղապատրաստուկների տեսակարար ակտիվությունը: Սույն պահանջները չեն վերաբերում մինչ սույն գլուխն ուժի մեջ մտնելը՝ Գրանցման ու փորձաքննության կանոններին համապատասխան գրանցված պատրաստուկներին:

4. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրությանը ներկայացվող պահանջները

16. Հակափայտացման եւ հակադիֆթերիային շիճուկների արտադրության տեխնոլոգիաներին համանման տեխնոլոգիաներն օգտագործվում են նաեւ օձի թույնի դեմ շիճուկների պատրաստուկների (հակավենոմների) եւ այլ հակատոքսիկ շիճուկների ստացման համար (օրինակ՝ ամոնիումի սուլֆատով նստեցում, ֆերմենտատիվ (պեպսինային) պրոտեոլիզ, ջերմային մեթոդով սպիտակուցների կոագուլում եւ ալյումինի հիդրօքսիդի դոնդողով սորբում): Հակալիմֆոցիտար իմունագլոբուլինների պատրաստուկներն ստանում են պրեցիպիտացման եւ քրոմատագրման մեթոդների համակցության կիրառմամբ: Քանի որ արտադրության օգտագործվող մեթոդները տարբեր են, ապա դեղապատրաստուկների որակը կարող է զգալիորեն տարբերվել (տատանվել):

17. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրական գործընթացի հիմնական փուլերն են՝

իմունացման համար հակածնի պատրաստումը.

կենդանիների իմունացումը.

շիճուկի հավաքումը.

ոչ նպատակային հակամարմինների աբսորբումը (այդ թվում՝ մարդու բջիջների (հյուսվածքների) նկատմամբ ոչ նպատակային հակամարմինների սորբումը).

վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլեր ներառող մաքրումը.

օժանդակ նյութերի հավելումը եւ լցաբաշխումը:

4.1. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար արյան պլազմայի (շիճուկի) ստացման համար օգտագործվող կենդանի-պրոդուցենտներ

18. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է երաշխավորի, որ կենդանի-պրոդուցենտներն ստացվում են անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հսկողության տակ գտնվող եւ պարբերաբար աուդիտների ենթարկվող կենդանիների բուծման վայրերից (բուծարաններից, ֆերմաներից):

19. Օգտագործվող կենդանիների տեսակի ընտրությունը պետք է հաստատվի անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից, կենդանիները պետք է լինեն առողջ, գտնվեն պատշաճ խնամքի ապահովմամբ մանրակրկիտ անասնաբուժական հսկողության տակ: Ընտրված կենդանիները պետք է օգտագործվեն միայն իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար:

20. Կենդանի-պրոդուցենտներին հնարավորինս պետք է պահել փակ տեսակի բուծարաններում: Կենդանու օգտագործվող տեսակը, դրանց ծագումը եւ քանակությունն անհրաժեշտ է նույնականացնել: Արտադրական գործընթացում կենդանիների փոխադրման եւ օգտագործման ընթացակարգերը, այդ թվում՝ կարանտինային միջոցառումները, պետք է փաստաթղթավորվեն: Տոհմային կենդանիների եւ իմունագլոբուլինների ու շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվող կենդանիների՝ բացառությամբ խոշոր կենդանիների, նկատմամբ տարբեր պահանջներ ներկայացնելու դեպքում անհրաժեշտ է տվյալ փաստը նշել գրանցման դոսյեում:

21. Հոտի ձեւավորման համար վերցված կենդանիների հսկողության աղբյուրը, հավաստիությունը եւ տեղեկությունները պետք է ներառվեն դեղապատրաստուկի արտադրության փաստաթղթերում: Բուծարաններում կենդանիների կերակրումն անհրաժեշտ է մանրամասն վերահսկել հաստատված նորմերին համապատասխան, կենդանիների համար օգտագործվող կերերը պետք է ստացվեն վերահսկվող աղբյուրներից եւ չպետք է պարունակեն կենդանական ծագման սպիտակուցներ:

22. Եթե կենդանիներին բուժել են հակաբիոտիկներով, ապա մինչ արյան կամ պլազմայի հավաքումը անհրաժեշտ է կենդանի օրգանիզմից դրանց դուրս բերման համար սպասել կոնկրետ ժամանակահատված: Կենդանիների բուժման համար պետք չէ կիրառել պենիցիլային շարքի հակաբիոտիկներ: Եթե կենդանիներին ներմուծել են կենդանի պատվաստանյութ, ապա անհրաժեշտ է սպասել կոնկրետ ժամանակահատված՝ մինչեւ հավաքվի պատվաստման եւ իմունագլոբուլինների ու շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար արյունը կամ պլազման:

23. Անհրաժեշտ է կազմակերպել անասնաբույժի կողմից մշտական հսկողության, պատահական ընտրված կենդանիների պարբերական ստուգման, կենդանիների մոտ վիրուսային, մանրէային եւ մակաբուծային ինֆեկցիաների բացակայության մասին վկայող հակածինների եւ (կամ) հակամարմինների շճաբանական հետազոտությունների տեսքով՝ սպեցիֆիկ ինֆեկցիոն ազդակների մասով պարբերական անասնաբուժական եւ լաբորատոր հսկում ներառող՝ կենդանիների առողջության մոնիթորինգի համակարգ: Տարբեր տեսակների կենդանիների մոտ հանդիպող, այդ թվում՝ մարդու համար վտանգավոր վիրուսների ցանկը բերված է սույն գլխի հավելվածում:

24. Թեստավորման ենթակա կենդանիների քանակությունը եւ դրա անցկացման հաճախականությունը պայմանավորված են տարբեր գործոններով, ինչը պետք է նշվի իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների յուրաքանչյուր կոնկրետ պատրաստուկի համար՝ հաշվի առնելով ինֆեկցիոն պաթոգենի համաճարակաբանական բնութագրերը, հոտի չափսը եւ կենդանիների՝ ինֆեկցիաներով հիվանդացության մակարդակը:

25. Վիրուսների առկայության մասով թեստավորումը պետք է կատարվի անհրաժեշտ աշխատանքային փորձ ունեցող լաբորատորիաներում: Կենդանիների առողջության վիճակի մոնիթորինգի արդյունքները պետք է փաստաթղթավորվեն, կենդանիների լուրջ հիվանդությունների մասին տեղեկատվությունը պետք է ներկայացվի պետության համապատասխան լիազորված մարմին:

4.2. Ելանյութերը

Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող կենսաբանական նյութերը

26. Իմունագլոբուլինի (շիճուկի) արտադրության մեջ օգտագործվող կենսաբանական ծագման բոլոր ռեագենտները պետք է ենթարկվեն մանրէային կոնտամինացման մասով հսկողության, ինչպես օրինակ՝ միկոպլազմայով, սնկերով եւ մանրէներով կոնտամինացումը: Առանձնակի ուշադրություն պետք է դարձնել վիրուսային կոնտամինացման հնարավորության գնահատմանը եւ համապատասխան թեստերի կատարմանը: Օրինակ՝ որպես օժանդակ նյութ դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործվող ցլի շիճուկը չպետք է կոնտամինացված լինի ցլի վիրուսային դիարեայի, ցլի ինֆեկցիոն ռինոտրախեիտի եւ 3-րդ տեսակի պարագրիպի վիրուսներով: Նախընտրելի է ցլի ինակտիվացված շիճուկի օգտագործումը: Ցլի շիճուկը եւ արտադրական գործընթացում որպես հումք օգտագործված խոշոր եղջերավոր անասուններից ստացված կենսաբանական այլ նյութեր պետք է բավարարեն պրիոնային անվտանգության մասով պահանջները:

Իմունացման համար հակածինները

27. Կենդանի-պրոդուցենտների իմունացման համար օգտագործվում են տարբեր հակածիններ՝

մարդու հակածիններ (օրինակ՝ արյան բջիջներ՝ տիմոցիտներ կամ լիմֆոցիտներ)՝ հակալիմֆոցիտային շիճուկի արտադրության համար.

օձերի, կարիճների եւ սարդենի թույներ՝ շիճուկ-հակավենոմների արտադրության համար.

մանրէների տոքսիններ՝ հակատոքսիկ պատրաստուկների արտադրության համար.

վիրուսային եւ մանրէային հակածիններ:

Անհրաժեշտ է բնութագրել օգտագործվող հակածինները, դրանց ստացման աղբյուրները եւ մեթոդները:

28. Եթե անհրաժեշտ է, ապա պետք է նշվեն նույնականացման տվյալները, այն կենդանու առողջական վիճակը եւ տարիքը, որից ստացվել է հակածինը: Դոնոր մարդու հակածնի օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել դոնորի առողջության եւ ինֆեկցիոն ազդակների մասով անվտանգության մասին տեղեկատվություն:

29. Բջջային գծերն օգտագործելիս դրանք անհրաժեշտ է բնութագրել սույն կանոնների 1-ին գլխում նկարագրված պահանջներին համապատասխան եւ հաստատել օտար ազդակների բացակայությունը՝ սույն կանոնների 2-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան:

4.3. Ոչ նպատակային հակամարմինների աբսորբման համար օգտագործվող նյութերը

30. Խաչաձեւ փոխազդող հակամարմինների կամ մարդու հակածինների դեմ հակամարմինների աբսորբման անցկացման համար իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների որոշ պատրաստուկների արտադրական գործընթացում կարող են օգտագործվել մարդու հյուսվածքներից ստացված նյութեր եւ (կամ) մարդու արյան բաղադրիչներ: Այդպիսի նյութերը պետք է լինեն անվտանգ ինֆեկցիոն ազդակների մասով եւ համապատասխանեն արյան (պլազմայի) դոնորների համար սահմանված՝ անդամ պետության լիազորված մարմնի պահանջներին՝ արյան (պլազմայի) աղբյուրի, դրա հավաքման եւ թեստավորման գործընթացների փաստաթղթավորմամբ: Անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել ծագումը, հավաքման եւ փորձարկումների անցկացման ժամանակը: Կանոնակարգված պահանջներից շեղումները պետք է հիմնավորվեն: Մարդուց ստացված նյութերը պետք է ենթարկել վիրուսների ինակտիվացման պրոցեդուրայի:

4.4. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրական գործընթացը

Կենդանիների իմունացումը

31. Կենդանի-պրոդուցենտների իմունիզացումն անցկացնում են բուստերային ներարկումների կոնկրետ ժամանակահատվածներով՝ ըստ սահմանված սխեմայի՝ անզգայացման կիրառմամբ: Թույլատրվում է ադյուվանտների օգտագործումը: Կենդանիներին պետք է մանրակրկիտ հետազոտել՝ հատկապես ինֆեկցիաների նշանների առկայության մասով: Չի թույլատրվում օգտագործել կենդանուց ստացված նյութեր, եթե դրա մոտ հայտնաբերվում են պաթոլոգիական օջախներ, որոնք կարող են ազդել արտադրական գործընթացում շիճուկի օգտագործման վրա: Տվյալ խմբում բոլոր մնացած կենդանիները նույնպես պետք է հանվեն արտադրական գործընթացից, եթե միայն չի հաստատվել, որ դրանցից ստացված նյութերի օգտագործումը չի անդրադառնա դեղապատրաստուկի անվտանգության վրա:

Արյան հավաքումը եւ (կամ) պլազմայի ստացումը

32. Արյան հավաքումը եւ (կամ) պլազմայի ստացումը պետք է կատարվեն կենդանիների պահման տեղից մեկուսացված տարածքում՝ ասեպտիկայի եւ հակասեպտիկայի պայմաններում:

33. Կենդանիների արյան կամ պլազմայի հավաքումը պետք է անցկացվի երակային պունկցիայի կամ ներսրտային պունկցիայի միջոցով: Պունկցիայի տեղի շուրջ շրջանը պետք է մաքրվի եւ մանրէազերծվի: Արյան հավաքումը եւ պլազմայի ստացումն անցկացվում է պատրաստուկի մանրէազերծությունն ապահովող եղանակով: Եթե արյունը կամ պլազման ոչ միանգամից են փոխացվում հետագա վերամշակման համար, ապա այն պետք է մշակվի եւ պահպանվի մանրէային կոնտամինացիան բացառող պայմաններում: Մինչ վերամշակումը՝ արյան (պլազմայի) պահպանման ժամանակահատվածը պետք է հիմնավորվի եւ վալիդացվի, ինչը ստացվող պատրաստուկի որակի երաշխիշքն է: Կենդանի-պրոդուցենտների արյունից (պլազմայից) ստացվող դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացը պետք է կազմակերպվի հատուկ առանձացված տարածքում՝ արտադրության պատշաճ գործունեության պահանջների կատարմամբ: Շիճուկի հավաքումը եւ իմունագլոբուլինի (հիպերիմունային շիճուկի) արտադրությունն անհրաժեշտ է իրականացնել առանձին տարածքներում:

Պլազմայի (շիճուկի) պուլի թեստավորումը

34. Կենդանի-պրոդուցենտների արյան ամբողջական պլազմայի (շիճուկի) պուլը կամ աբսորբման փուլ անցած արյան պլազմայի (շիճուկի) պուլը (արտադրության տեխնոլոգիայում առկայության դեպքում) պետք է ենթարկվի վիրուսային կոնտամինացման բացակայության մասով թեստավորման: Շիճուկի պուլ է համարվում արտադրության առավել վաղ շրջանում ստացված արտադրանքը, որի ժամանակ միավորում են բոլոր կենդանիներից ստացված շիճուկը:

35. Պուլում սպեցիֆիկ եւ օտար վիրուսների բացակայությունը պետք է հաստատվի համապատասխան in vitro մեթոդներով կամ, եթե նպատակահարմար է՝ in vivo մեթոդներով (վիրուսների բացակայության մասով հետազոտություններ այն բջիջների կուլտուրաների ինոկուլյացիայի միջոցով, որոնցով կարող է որոշվել վիրուսների լայն սպեկտրը):

36. Վիրուսային ինֆեկցիաների մարկերների մասով թեստավորման ծրագիրը պետք է կազմվի կոնկրետ յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացի համար՝ հաշվի առնելով կենդանի-պրոդուցենտների մոտ վիրուսների առկայության ռիսկերը եւ շիճուկի (պլազմայի) հավաքման շրջանում համաճարակաբանական իրավիճակը:

37. Ոչ նպատակային հակամարմինների աբսորբման եւ (կամ) կենդանիների իմունացման համար մարդու արյուն օգտագործելիս անհրաժեշտ է հաստատել մարդու վիրուսների բացակայությունը՝ առնվազն հեպատիտ В, С եւ ՄԻԱՎ-1, ՄԻԱՎ-2: Շիճուկի (պլազմայի) պուլի վիրուսային կոնտամինացման հայտնաբերման դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության ընթացքում էլիմինացման կամ ինաակտիվացման միջոցով դրա վերացման ապացույցները:

Մաքրումը

38. Հետագա մշակման համար նախատեսված միջանկյալ արգասիքի սերիան պետք է հստակ նույնականացվի: Միջանկյալ արգասիքի սերիաների մաքրման համար օգտագործվող մեթոդները, դրանց ներարտադրական հսկողությունը, ներառյալ ցուցանիշների արժեքների թույլատրելի սահմանները, պետք է նկարագրվեն մասնագրերում, հիմնավորվեն եւ վալիդացվեն: Անհրաժեշտ է ներկայացնել իմունագլոբուլինի (շիճուկի) իմունագլոբուլինային հատկությունների պահպանվածության վրա մաքրման պրոցեդուրաների բացասական ազդեցության բացակայության ապացույցները:

39. Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի տեխնոլոգիական սխեման եւ մանրամասն նկարագրությունը: Արտադրական գործընթացի ցանկացած լրացուցիչ փուլ պետք է վալիդացնել: Ցանկացած միջանկյալ արգասիքի կամ պատրաստի չկշռաբաշխված պատրաստուկի կրկնակի մշակման չափորոշիչները պետք է հստակ սահմանվեն, կրկնակի մշակման համար պրոցեդուրան պետք է վալիդացվի եւ հիմնավորվի: Թույլատրելի է անցկացնել պլազմայի (շիճուկի) մի քանի միջանկյալ պուլերի զուգահեռ մաքրման պրոցեդուրաներ՝ նշելով դրանց քանակը եւ դրանցից յուրաքանչյուրի ծավալը: Անհրաժեշտ է նախատեսել իմունագլոբուլինի սպիտակուցի ագրեգացումը կանխող գործընթացի փուլերը: Պետք է կանոնակարգվի մաքրման պրոցեդուրաների համար օգտագործվող նյութերի մնացորդային պարունակությունը:

40. Անհրաժեշտ է ընդունել ագրեգացման կանխմանն ուղղված միջոցներ, ինչպես նաեւ անհրաժեշտ է անցկացնել մաքրման պրոցեդուրայի ընթացքում առաջացող մնացորդային խառնուկների մասով փորձարկումներ: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների մաքրության հաստատման համար օգտագործվող մեթոդներով պետք է նախատեսվի անալիտիկ մեթոդների լայն սպեկտրի օգտագործում՝ ներառյալ ֆիզիկաքիմիական եւ իմունաբանական: Դրանք պետք է ներառեն տիրոջ սպիտակուցներով եւ, անհրաժեշտության դեպքում՝ մարդու սպիտակուցներով, ինչպես նաեւ մաքրման գործընթացում օգտագործվող նյութերով կոնտամինացման որոշումը: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների սպիտակուցի մաքրությունը հաստատելու համար օգտագործում են պոլիակրիլամիդային դոնդողում էլեկտրաֆորեզի մեթոդը կամ այլ պիտանի մեթոդ:

41. Տիրոջ սպիտակուցներով կոնտամինացման մակարդակը պետք է հիմնավորվի, դեղապատրաստուկի արդյունաբերական սերիայի համար կիրառելիության չափորոշիչները կամ շեղումները սահմանվեն մասնագրում: Անհրաժեշտ է էնդոտոքսինների մակարդակի մասով փորձարկումներ անցկացնել: Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկի անվտանգության վրա էական ազդեցություն ունի արտադրական գործընթացում ներառված վիրուսային ինակտիվացման եւ էլիմինացման փուլերը: Եթե այլ միջոցներ նախատեսված չեն, ապա պետք է ներառվեն փուլեր, որոնք կինակտիվացնեն կամ կէլիմինացնեն հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտները (օրինակ՝ "լուծիչ/դետերգենտ" մեթոդով մշակումը, պաստերացումը կամ զտման համապատասխան մեթոդները): Վիրուսային ինակտիվացման եւ էլիմինացման կիրառվող պրոցեդուրաները չպետք է բացասաբար անդրադառնան իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների ստացվող պատրաստուկների կենսաբանական լիարժեքության վրա:

42. Մաքրման քրոմատագրման մեթոդները պետք է ուղեկցվեն սյան բաղադրիչների պատրաստի պատրաստուկի եւ քրոմատագրման մեթոդների կիրառման ժամանակ առաջացող որեւէ լրացուցիչ հնարավոր կոնտամինանտների որակի եւ անվտանգության վրա բացասական ազդեցության բացակայությունն ապահովող պատշաճ միջոցների օգտագործմամբ: Պետք է առկա լինեն սյան նյութի կամ սպիտակուցի նստեցման համար օգտագործվող նյութի բնութագրերի սահմանման մասով տվյալները՝ ներառյալ այդ նյութերի մաքրման, լվացման, պահպանման եւ օգտագործման մասին տվյալները:

43. Անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել սնուցող միջավայրերի բոլոր բաղադրիչների, բուֆերային լուծույթների, այլ արտադրանքի եւ նյութերի կազմն ու աղբյուրը: Մաքրման գործընթացից հետո պահպանվող մնացորդային խառնուկները անհրաժեշտ է ենթարկել փորձարկումների եւ դրանց մասով կազմել մասնագրեր: Նույնպես պետք է հաստատել միջանկյալ արգասիքի կայունությունը:

Մաքրման պրոցեդուրայի վալիդացումը

44. Պետք է ուսումնասիրվի մաքրման պրոցեդուրաների՝ կենդանիների արյան ոչ նպատակային սպիտակուցը հեռացնելու ունակությունը, մաքրման համար օգտագործվող նյութերը, վիրուսները եւ այլ կոնտամինատներ: Անհրաժեշտ է հաստատել մաքրման գործընթացի՝ սպեցիֆիկ կոնտամինատները հեռացնելու դրա ունակության մասով վերարտադրելիությունը:

45. Սույն կանոնների 4-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրական գործընթացի՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու կամ հեռացնելու ունակության գնահատման մասով հատուկ հետազոտություններ: Եթե իմունացման եւ աբսորբման համար օգտագործվել են մարդուց ստացված նյութեր, ապա կենդանիների համար մասնահատուկ վիրուսների օգտագործումից բացի անհրաժեշտ է նախատեսել վալիդացման հետազոտություններում մարդու համար պաթոգեն վիրուսների օգտագործումը:

46. Մաքրման համար քրոմատագրման մեթոդներ օգտագործելիս մաքրման գործընթացի վալիդացումը պետք է ներառի քրոմատագրման սյունակի աշխատանքի պայմանների հիմնավորումը (ինչպես օրինակ՝ տարողությունը, սյունակի ռեգեներացման եւ մաքրման ռեժիմն ու դրա օգտագործման տեւողությունը), ինչպես նաեւ մաքրման գործընթացում ցանկացած այլ նյութի օգտագործումը, այդ թվում՝ պրեցիխիտացման նպատակով:

Կոնսերվանտներ

47. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկներ արտադրելիս կոնսերվատների օգտագործումը թույլատրվում է միայն պատրաստուկի որակի եւ (կամ) անվտանգության դիրքերից դրանց կիրառության համար հիմքերի առկայության դեպքում: Չի թույլատրվում կոնսերվանտների օգտագործումը Արտադրական գործունեության կանոններով նախատեսված ընթացակարգերի (պահանջների) կատարման փոխարեն, հատկապես մեծ չափաբաժիններով ներերակային ներմուծման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների համար: Օգտագործվող կոնսերվանտը պետք է ընտրվի՝ հաշվի առնելով հնարավոր մանրէային կոնտամինանտների, իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների կամ սկզբնական փաթեթավորման նյութերի հետ փոխազդեցության, իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների փորձարկումների անցկացման ժամանակ կենսաբանական համակարգերի վրա հնարավոր ազդեցության մասով դրա արդյունավետությունը:

48. Ռեցիպիենտի մոտ անցանկալի ռեակցիաների հնարավոր զարգացման առնչությամբ կամ այլ պատճառների հետեւանքով օգտագործվող կոնսերվանտի փոխարինման դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել օգուտի եւ ռիսկի գնահատում՝ հաշվի առնելով այն, որ տվյալ փոխարինումը ենթադրում է դեղապատրաստուկի նոր կազմի մշակում, ինչը պահանջում է մանրէազերծման հաստատման, տեսակարար ակտիվության, պատրաստուկի կայունության հաստատման մասով լրացուցիչ հետազոտությունների եւ տվյալ փոփոխության համար դրանց կլինիկական հետեւանքների մասով գնահատման անցկացում:

5. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների որակի ապահովումը

5.1. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի չկշռաբաշխված պատրաստուկների որակի ապահովումը

49. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկների կազմում մտնող բոլոր բաղադրիչների որակը՝ մինչ դրանց լցաբաշխումը (կշռաբաշխումը), պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածների հիման վրա կազմված մասնագրերի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի հոդվածների հիման վրա: Ազդող նյութի պարունակությունը պետք է հաշվարկվի՝ ելնելով սպիտակուցի կոնցենտրացիայից կամ տեսակարար ակտիվությունից: Անհրաժեշտ է հաստատել պատրաստուկներում բակտերիաների, սնկերի եւ այլ մանրէային կոնտամինանտների իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների բացակայությունը:

5.2. Սպառողական փաթեթվածքում կշռաբաշխված իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկների որակի գնահատումը (որակի թողարման հսկողությունը)

50. Արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխան՝ պետք է անցկացվի թողարկման ժամանակ իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկների յուրաքանչյուր սերիայի որակի գնահատում՝ հաստատելու նպատակով, որ այն համապատասխանում է իր հատկություններով եւ համարժեք է նախկինում արտադրված դեղապատրաստուկների սերիաներին եւ կլինիկական հետազոտություններում իր անվտանգությունը եւ արդյունավետությունը հաստատած դեղապատրաստուկի սերիային:

51. Փորձարկումները պետք է համապատասխանեն արյան պատրաստուկի գրանցման դոսյեից մասնագրին եւ նորմատիվ փաստաթղթին եւ անցկացվեն սպառողական փաթեթվածքում իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկների որակի գնահատման համար: Եթե արտադրողի կողմից այլ բան հիմնավորված չէ, թողարկման մասով մասնագրում ներառված փորձարկումներն անհրաժեշտ է անցկացնել՝ օգտագործելով դեղապատրաստուկն իր վերջնական կոնտեյներում:

5.3. Իսկությունը

52. Իմունագլոբուլինի պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի որակի գնահատման համար ընտրված փորձարկումները պետք է ներառեն պատրաստուկի կազմում մտնող իմունագլոբուլինի իսկության հաստատումը: Ֆիզիկաքիմիական եւ իմունոլոգիական մեթոդներից զատ՝ պարտադիր օգտագործվում են պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության գնահատման մեթոդները: Դեղապատրաստուկի արտադրության երկրում կենսաբանական նյութերի ստացման համար օգտագործվող ընտանի կենդանիների տեսակների արյան պլազմայի սպիտակուցների մասով սպեցիֆիկ շիճուկի օգտագործմամբ պետք է ստացվի իմունագլոբուլինի պատրաստուկում բացառապես այն տեսակի կենդանու-պրոդուցենտի սպիտակուցների առկայության ապացույցը, որի պլազման (շիճուկը) օգտագործվել է իմունագլոբուլինների պատրաստուկի արտադրության համար: Անհրաժեշտ է նկարագրել իմունագլոբուլինի պատրաստուկի սպիտակուցային տեսակի բաղադրությունը եւ անցկացնել դրա իսկության փորձարկումներ:

5.4. Մաքրությունը

53. Իմունագլոբուլինի սպիտակուցի մաքրությունը պայմանավորված է անջատման եւ մաքրման եղանակով, ինչպես նաեւ արտադրական գործընթացի կայունությամբ: Իմունագլոբուլինների պատրաստուկի յուրաքանչյուր ստացված սերիայում իմունագլոբուլինի սպիտակուցի մաքրությունը ենթակա են գնահատման, ցուցանիշների արժեքները պետք է համապատասխանեն մասնագրում սահմանված սահմաններին: Իմունանագլոբուլինների պատրաստի պատրաստուկը պետք է լինի մանրէազերծ եւ ապիրոգեն, սպիտակուցի կազմը պետք է ներկայացվի տեսակարար ակտիվությամբ օժտված իմունագլոբուլինով: Պետք է գնահատվեն իմունագլոբուլինի ագրեգացման կամ մոլեկուլյար ֆրագմենտացման աստիճանը: Սպիտակուցի պարունակությունը պետք է լինի այնքան ցածր, որքան դա հնարավոր է դրա սպեցիֆիկ ակտիվության ապահովման համար: Անհրաժեշտ է սահմանել բնութագրային սպիտակուցային խառնուկների կամ կայունարարների, օրինակ՝ ալբումինի պարունակության կիրառելիության չափորոշիչները:

2.5. Ակտիվությունը

54. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվությունը պետք է սահմանվի կենսաբանական մեթոդներով, որոնք թույլ կտան ստանալ տեղեկատվություն պատրաստուկում իմունագլոբուլինի մոլեկուլի ֆունկցիոնալ ակտիվության մասին: Մշակված մեթոդների մեծ մասը հիմնված է կենդանիների համար իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների պրոտեկտիվ կամ թերապեւտիկ էֆեկտի որոշման վրա: Օրինակ՝ կարող է որոշվել օձի թույնի կամ տոքսինի սահմանված չափաբաժնով (սովորաբար մահացու) վարակված խմբում մկների 50 % -ի պաշտպանության համար անհրաժեշտ չափաբաժինը:

55. Նախընտրելի է առանց կենդանիների օգտագործման *(in vitro)*՝ իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության գնահատման մեթոդների կիրառումը: Այլ մեթոդներով կենսաբանական ակտիվությունը որոշելիս պետք է հաստատվի ստացված արդյունքների՝ պատրաստուկի կանխարգելիչ կամ թերապեւտիկ՝ էֆեկտի հետ կորելյացիան: Անհրաժեշտ է հաստատել պատրաստուկում պաշտպանական (պրոտեկտիվ) տիտրում հակամարմինների առկայությունը, որոնք ունակ են կապելու պահանջվող հակածինը:

5.6. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների
որակի այլ ցուցանիշներ

56. Պարտադիր է ստերիլության գնահատումը, рН ցուցանիշի եւ հակամանրէային ազդեցությամբ օժտված կոնսերվանտների պարունակության հսկողությունը:

VI. Կայունությունը

57. Անհրաժեշտ է անցկացնել կայունության հետազոտություն ստանալու համար սպառողական փաթեթվածքում չկշռաբաշխված կամ կշռաբաշխված դեղապատրաստուկի պահպանման հայտարարված ժամկետը հիմնավորող տվյալները: Տվյալները պետք է ստացվեն դիտարկման իրական պայմաններում իրական ժամանակի ռեժիմում հետազոտություններ անցկացնելիս: Պայմանավորված պատրաստուկի տեսակով՝ լրացուցիչ պահանջվում է բարձր ջերմաստիճաններում փոխադրման եւ պահպանման ընթացքում պատրաստուկի կայունության մասին տվյալների ստացումը: Եթե կայունության հետազոտություններում հայտնաբերվում է պատրաստուկի ակտիվության նվազեցում, ապա անհրաժեշտ է սահմանել մասնագրի ցուցանիշները պիտանիության ժամկետի ավարտին:

7. Մասնագրերը եւ ռեֆերենտ նյութը

58 ույն գլխի III եւ IV բաժիններում նշված հետազոտությունները կիրառվում են դեղապատրաստուկի մասնագիրը մշակելիս, եթե դա հիմնավորված է դեղապատրաստուկի հաջորդաբար արտադրված սերիաների ստուգման արդյունքում եւ սույն գլխի V եւ VI բաժիններում նշված պահանջներին համապատասխան սերիաների անալիզների արդյունքներով:

59. Միջազգային ռեֆերենտ նյութի բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է լրամշակել սեփական ռեֆերենտ նյութը: Դրա հիմքը պետք է լինի դեղապատրաստուկի համապատասխան սերիան, որը ենթարկվել է կլինիկական գնահատման եւ ամբողջությամբ բնութագրվել է քիմիական կազմի, մաքրության, ակտիվության եւ կենսաբանական ակտիվության տեսանկյունից: Ռեֆերենտ նյութի փաստաթղթերում անհրաժեշտ է նշել դրա ստեղծման չափորոշիչները եւ կրկնակի փորձարկման, ինչպես նաեւ պիտանիության ժամկետի երկարաձգման չափորոշիչները:

8. Արտադրական գործընթացի մշտականությունը

60. Արտադրական գործընթացի մշտականությունը հաստատելու համար գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվեն հաջորդաբար թողարկված առնվազն իմունագլոբուլինի կամ շիճուկի պատրաստուկի երեք սերիայի մասին տեղեկություններ: Դրանք պետք է ներառեն տեղեկություններ պատրաստի չկշռաբաշխված նյութի, իմունագլոբուլինի կամ շիճուկների պատրաստի պատրաստուկի, ինչպես նաեւ ներարտադրական հսկողության մասին: Անհրաժեշտ է բնութագրել իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկները՝ կիրառելով կենսաբանական, քիմիական եւ իմունաբանական մեթոդներ, գնահատել դրանց իսկությունը եւ խառնուկների պարունակությունը:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 21-րդ գլխի

**ՑԱՆԿԸ**

**իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների ստացման համար սկզբնական հումքում հսկողության ենթակա հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտների**

1. Սույն ցանկում բերված են վիրուսների այն տեսակները, որոնք պետք է հաշվի առնվեն իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար որպես պլազմայի (շիճուկի) դոնորներ օգտագործվող կենդանիների առողջության վերահսկման համակարգին ներկայացվող՝ այդ պատրաստուկների գրանցման դոսյեում յուրաքանչյուր կոնկրետ պատրաստուկի համար սահմանվող պահանջներ ձեւավորելիս: Կենդանիների առողջության վերահսկման համակարգը ձեւավորելիս պետք է հաշվի առնվեն հետեւյալ գործոնները՝

այն երկրում կամ աշխարհագրական շրջանում ինֆեկցիոն հիվանդությունների համաճարակաբանությունը, որտեղ պահվում են կենդանի-պրոդուցենտները.

սահմանափակող խոչընդոտային համակարգի օգտագործումը, որն արդյունավետորեն պաշտպանում է կենդանիներին վայրի կենդանիների, ներառյալ կրծողների հետ շփումից.

անասնաբուժական հսկողության հուսալի համակարգի ապահովումը.

կենդանի-դոնորների կամ պատահական ընտրված կենդանիների թեստավորումը՝ մինչ դրանց գաղութ մտցնելը եւ հետագայում պարբերաբար թեստավորումը:

2. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների արտադրության համար հումքի մասով անասնաբուժական մարմնի սերտիֆիկատում պետք է առկա լինի տեղեկատվություն ծագման երկրում ինֆեկցիոն հիվանդությունների առկայության (բացակայության) մասին, ինչպես նաեւ ինֆեկցիոն հիվանդությունների դեպքերի մասին պարտադիր ծանուցման անցկացման հաստատումը՝ ներառյալ կլինիկական եւ լաբորատոր վերիֆիկացումը:

3. Իմունագլոբուլինների եւ շիճուկների պատրաստուկների գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է պլանային ռեժիմով անցնացնի համաճարակաբանական իրավիճակի մոնիթորինգ պլազմայի ծագման երկրում, գրանցի վտանգավոր ինֆեկցիոն նոր ցանկացած հիվանդության դեպքերը, անհրաժեշտության դեպքում լրացնի կենդանիների արդիական վիրուսային ինֆեկցիաների ցանկը:

I. Ճագարներից ստացվող հումքում հնարավոր
վիրուսային կոնտամինանտները

ճագարների ռոտավիրուս.

3-րդ տեսակի ռեովիրուս\*.

պոքսվիրուսներ՝ ճագարների ծաղկի վիրուս (RPXV)\* եւ միքսոմատոզի վիրուս (MYXV).

Շոուպի ֆիբրոմի վիրուս.

ճագարների հեմոռագիկ հիվանդության վիրուս (RHDV).

ճագարների պապիլոմավիրուսներ (օրինակ՝ Շոուպի պապիլոմավիրուս).

ճագարների պարվովիրուս (LPV).

ճագարների երիկամների վակուոլացման վիրուս.

վայրի ճագարների հերպեսի վիրուս.

ադենովիրուս.

էնցեֆալոմիոկարդի վիրուս.

Բորնի հիվանդության վիրուս\*.

Սենդայի վիրուս\*.

կապիկների պարագրիպի վիրուս (SV5)\*.

մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM):

II. Ձիերից ստացվող հումքում հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտները

արեւելյան, արեւմտյան եւ վենեսուելական ձիու էնցեֆալիտի վիրուսներ\*.

Սենտ-Լուիսի էնցեֆալիտի վիրուս(SLEV)\*.

ճապոնական էնցեֆալիտի B վիրուս\*.

վեզիկուլյար ստոմատիտի վիրուս (VSV)\*.

 ձիերի հերպեսի 1-4 տեսակների վիրուս\*.

Արեւմտյան Նեղոսի տենդի վիրուս (WNFV)\*.

ձիու կարմրուկի վիրուս (Հենդրա վիրուս)\*.

Բորնի հիվանդության վիրուս\*.

1-3 տեսակների ռեովիրուս\*.

ձիու գրիպի վիրուս\*.

ձիերի ռոտավիրուս.

ձիերի եւ ցլերի պապիլոմավիրուսներ (EqPV1-2 եւ BPV1-2).

ձիերի ինֆեկցիոն անեմիայի վիրուս (EIAV).

ձիերի արտերիիտի վիրուս.

ձիերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուս (օրբիվիրուս).

ձիերի պարվովիրուս:

III. Ոչխարներից եւ այծերից ստացվող հումքում հնարավոր վիրուսային կոնտամինանտները

դաբաղի վիրուս (FMDV)\*.

Վեսելբրոնի վիրուս\*.

ոչխարների էնցեֆալոմիելիտի վիրուս (LIV)\*.

Ռիֆտ հովտի տենդերի համալիր\*.

տզի էնցեֆալիտի վիրուս (TBEV)\*.

ոչխարների կապույտ լեզվի վիրուս (BTV)\*.

վեզիկուլյար ստոմատիտի վիրուս (VSV)\*.

պոքսվիրուսներ՝ պարապոքսվիրուս (Orf)\*, ոչխարների ծաղկի վիրուս, կովերի ծաղկի վիրուս\*.

պարագրիպի 3-րդ տեսակի վիրուս (PIV-3)\*.

Բորնի հիվանդության վիրուս[[5]](#footnote-5)\*.

1-3 ռեովիրուս.

ռեսպիրատոր-սենցիտիալ վիրուս.

ռոտավիրուս.

Ակաբանե վիրուս.

ոչխարների հերպեսի 2-րդ տեսակի վիրուս.

կովերի հերպեսի 1, 2, 4-րդ տեսակների վիրուս.

սահմանային հիվանդության վիրուս (BDV).

ոչխարների (կովերի) պապիլոմավիրուս (OPV (ВPV)).

կովերի վիրուսային դիարեայի վիրուս (BVDV).

ռետրովիրուսներ՝ այծերի արտրիտ-էնցեֆալիտի վիրուս (CAEV), Մեդի-Վիսնա վիրուս (MVV).

էպիզոոտիկ թոքային ադենոմատոզի վիրուս (OPAV).

կովերի լեյկոզի վիրուս (BLV);

էպիզոոտիկ հեմոռագիկ հիվանդության վիրուս.

մանր որոճացող կենդանիների ժանտախտի վիրուս (Morbillivirus).

ադենովիրուսներ.

Նայրոբի ոչխարների հիվանդության վիրուս.

Ռոս գետի վիրուս:

Գլուխ 22. Պլազմայի պուլերում հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման համար իմունաանալիզի վալիդացում

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլուխը մշակվել է պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների գրանցման դոսյեի փորձաքննություն անցկացնելիս պլազմայի պուլերում հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման անալիտիկ մեթոդների վալիդացման ժամանակ հնարավոր սխալների վերացման նպատակով: Գրանցման հավաստագրերի իրավատերերը եւ պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատերերը պետք է վերանայեն սույն գլխին համապատասխան պլազմայի պուլի թեստավորման իրենց մեթոդների վալիդացումը: Եթե սույն գլխում նկարագրված վալիդացման առանցքային ասպեկտները համապատասխանում են անդամ պետության լիազորված մարմնի՝ նախկինում արդեն հավանության արժանացած՝ արտադրողի կողմից կատարված վալիդացմանը, ապա իմունաանալիզի հետագա վալիդացում չի պահանջվում: Հակառակ դեպքում պլազմայի պուլի որակի գնահատման մեթոդը պետք է վալիդացվի սույն գլխին համապատասխան, ինչ մասին էլ անհրաժեշտ է հաղորդել պլազմայի մասին փաստաթղթերը թարմացնելիս:

2. Հեպատիվ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) որոշման համար իմունաանալիզները վերաբերում են թորզատման համար (պլազմայի պուլում) պլազմայում հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) առկայության մասով որակական թեստերին:

3. Կիրառվող թեստը պետք է լինի սահմանային պարունակության մասով թեստ: Անալիտիկ մեթոդների վալիդացման մասով ուղեցույցին համապատասխան սպեցիֆիկությունը եւ հայտնաբերման սահմանը առավել կարեւոր են սահմանային պարունակության մասով անալիտիկ մեթոդի վալիդացման ժամանակ: Սակայն կան բացառություններ, որոնք դիտարկվում են անհատական կարգով եւ հաստատվում են անալիտիկ մեթոդի կայությունը (ռոբաստությունը) գնահատելիս:

4. Պլազմայի պուլը թեստավորելիս անհրաժեշտ է զգայունության եւ սպեցիֆիկության մասով հարմար՝ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման մասով թեստի կիրառումը:

5. Սույն կանոնների 6-րդ եւ 19-րդ գլուխներին համապատասխան՝ վալիդացման հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նշել փորձարկման զգայունությունը:

6. Անհրաժեշտ է որոշել պլազմայի պուլի չափսի նկատմամբ թեստի զգայունությունը՝ խուսափելու համար պլազմայի թեստավորման կամ պուլավորման անցկացման ժամանակ սխալներից:

7. Իմունաանալիզի վալիդացման հետազոտություններ անցկացնելիս նախընտրելի է օգտագործել ըստ միջազգային ստանդարտ նմուշների տրամաչափարկված ստանդարտ նմուշներ: Սակայն թույլատրվում է ռեագենտների այլ կոմերցիոն հավաքածուների օգտագործում:

8. Արտադրական գործունեության կանոններին եւ ԳՕՍՏ ISO/IEC 17025-2019 միջպետական ստանդարտին համապատասխան՝ կրիտիկական ռեագենտները (ռեագենտների հավաքածուները, լրացուցիչ ստուգիչ նմուշները) պետք է պլազմայի պուլ արտադրողի կողմից ենթարկվեն վերահսկողության:

9. Իմունաանալիզի վալիդացման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել առնվազն հետեւյալ վալիդացման բնութագրերը՝

սպեցիֆիկությունը՝ հնարավոր այլ բաղադրիչների առկայության դեպքում հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածինը (HBsAg) միանշանակ հայտնաբերելու ունակությունը.

անալիտիկ մեթոդի հայտնաբերման սահմանը՝ նմուշում անալիտի նվազագույն քանակությունը, որը կարող է հայտնաբերվել, սակայն ոչ պարտադիր կերպով քանակապես որոշվել որպես ճշգրիտ արժեք: Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) մասով պլազմայի պուլի թեստավորում անցկացնելիս սահմանային արժեքն արտահայտվում է ՄՄ/մլ-ով՝ կիրառված միջազգային ստանդարտին հղմամբ.

անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը)՝ մեթոդի ոչ մեծ, միտումնավոր փոփոխություններին ոչ զգայուն մնալու ունակության չափը, որը վկայում է տվյալ մեթոդի կանոնավոր կատարման դեպքում դրա հուսալիության մասին:

10. Անհատական դոնացիաներում հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման նախատեսված ռեագենտների հավաքածուները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի 2016 թվականի փետրվարի 12-ի թիվ 27 որոշմամբ հաստատված՝ Բժշկական արտադրատեսակների անվտանգության եւ արդյունավետության ընդհանուր պահանջներին, դրանց մակնշմանն ու շահագործման փաստաթղթերին ներկայացվող պահանջներին, եւ ունենալ Միության շուկայում բժշկական արտադրատեսակների շրջանառության հատուկ նշանով մակնշում (այսուհետ՝ համապատասխանաբար՝ հատուկ նշանով մակնշում, Բժշկական արտադրատեսակների անվտանգության եւ արդյունավետության ընդհանուր պահանջները): Ռեագենտների նշված հավաքածուները համարվում են վալիդացված անհատական դոնացիաների փորձարկման համար: Թորզատման համար պլազմայի պուլերի փորձարկման համար այդպիսի հավաքածուների կիրառումը դրանց կիրառման ենթադրվող ոլորտի փոփոխություն է եւ չի համարվում վալիդացված ռեագենտի հավաքածու արտադրողի կողմից: Այդ առնչությամբ պլազմայի թեստավորման համար ընտրված հավաքածուների օգտագործման հնարավորությունը պետք է հաստատվի համապատասխան վալիդացմամբ: Եթե պլազմայի պուլի թեստավորման համար կիրառվում են առանց հատուկ նշանի մակնշման ռեագենտների հավաքածուներ, ապա ի լրումն պլազմայի պուլի փորձարկման համար ռեագենտների հավաքածուների կիրառման վալիդացման, հատուկ նշանով մակնշմամբ անհատական դոնացիաների փորձարկման համար պետք է ապացուցվի դրանց համարժեքությունը հավաքածուների որակին կամ դրանց բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների օրենսդրությանը համապատասխան գրանցված ռեագենտների հավաքածուներին:

11. Բժշկական արտադրատեսակների անվտանգության եւ արդյունավետության ընդհանուր պահանջներով, ինչպես նաեւ հատուկ նշանով դրանց մակնշման եւ դրանց շահագործման փաստաթղթերին ներկայացվող պահանջներով որոշվում են ռեագենտների հավաքածուների ախտորոշիչ եւ անալիտիկ զգայունության մասով նվազագույն պահանջները եւ պահանջվում են արյան պլազմայի նմուշների լայն սպեկտրի մասով սպեցիֆիկության հաստատումը: Սակայն վալիդացման նկատմամբ այդ մոտեցումը պարտադիր չէ պլազմայի պուլի թեստավորման նպատակների համար, քանի որ այն դոնորների արյան պլազմայի նմուշները, որոնք կարող են տալ ոչ ճիշտ պատասխան (օրինակ՝ աուտոիմունային հիվանդություններ կամ խաչաձեւ ռեակցիա տվող հիվանդություններ ունեցող դոնորները), որպես կանոն, հանվում են դոնորների ընտրության կանոնների համաձայն: Բացի այդ՝ ոչ սպեցիֆիկ ինտերֆերացնող գործոնները նոսրացվելու են պլազմայի պուլում:

12. Պլազմայի պուլի շճաբանական թեստավորման միջոցով հնարավոր չէ հայտնաբերել բոլոր կոնտամինացված անհատական դոնացիաները եւ չի բացառվում կեղծ բացասական անհատական դոնացիաների օգտագործման հնարավորությունը: Օրինակ՝ հեպատիտ В թաքուն կամ անախտանիշ ինֆեկցիայով դոնորների շրջանում հայտնաբերվում է հակածնի ցածր պարունակություն, որը չի կարող հայտնաբերվել պլազմայի արտադրական պուլում նոսրացումից հետո: Բացի այդ՝ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ պլազմայի ընդհանուր պուլերում կարող են լինել հակամարմիններ (առավելապես պատվաստված անձանցից), որոնք կարող են հանգեցնել HBsAg/anti-HBs համալիրների առաջացմանը, ինչը կարող է ազդեցություն ունենալ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման սահմանի վրա: Այսպիսով, պլազմայի պուլի շճաբանական թեստավորումը պետք է դիտվի ոչ որպես վիրուսային անվտանգության ապահովման համար թեստավորում, այլ որպես Արտադրական գործունեության կանոնների խախտումների հայտնաբերման եղանակ:

13. Սույն գլխում նկարագրվում են իմոնաանալիզի համար ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուների ընտրության եւ վալիդացման նկատմամբ մոտեցումները (որակական թեստ)՝ գնահատելու համար հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածիններով (HBsAg) պլազմայի պուլի կոնտամինացումը:

2. Ռեագենտների հավաքածուի ընտրությունը

14. Իմունաանալիզի համար օգտագործվող ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուները վալիդացվում են արտադրողի կողմից անհատական դոնացիաների թեստավորման համար: Պլազմայի պուլի թեստավորման համար ռեագենտների հավաքածուի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի ռեագենտների հավաքածուի բարձր անալիտիկ զգայունության վրա՝ ապահովելու համար բարձր նոսրացման դեպքում անհրաժեշտ զգայունությունը:

15. Մեծ մասամբ ռեագենտների հավաքածուների կիրառման մասով արտադրողի հրահանգները պիտանի են պլազմայի պուլերի թեստավոման համար: Արտադրողի՝ կիրառման մասով հրահանգում ցանկացած փոփոխություն պետք է ներառվի պլազմայի պուլի թեստավորման համար նախատեսված ռեագենտների հավաքածուի վալիդացման մեջ:

16. Ռեագենտների կոնկրետ հավաքածու արտադրողի գնահատման չափորոշիչները պետք է հարմարեցվեն պլազմայի պուլի փորձարկմանը՝ պլազմայի պուլերին վերաբերող վալիդացման տվյալներին համապատասխան, ինչպես դա նշված է սույն գլխի 3.1 ենթաբաժնում եւ պլազմայի պուլի նմուշների նկատմամբ՝ սույն գլխի 4-րդ բաժնի համաձայն:

3. Վալիդացումը
3.1. Պլազմայի պուլի նմուշների համար կրիտիկական օպտիկական խտության ՕԽկր (հատման շեմի)) սպեցիֆիկությունը եւ որոշումը

17. Կոմերցիոն հավաքածուների համար կրիտիկական օպտիկական խտության արժեքը (այսուհետ՝ ՕԽկր (հատման շեմ)) սահմավում է արտադրողի կողմից անհատական դոնացիաների թեստավորման արդյունքների հիման վրա հետազոտության դրական եւ բացասական արդյունքների տարանջատման համար եւ կոմպրոմիսային է զգայունության եւ սպեցիֆիկության միջեւ հարաբերակցության տեսանկյունից: Ռեագենտների հավաքածուների շատ արտադրողներ նույնպես որոշում են «գորշ գոտու հատման շեմը», որը նույնականացնում է ռեագենտների հավաքածուի ֆոնից բարձր, սակայն ՕԽկր (հատման շեմից) ցածր պատասխան տվող նմուշները: Անհրաժեշտ է կրկնել այդպիսի նմուշների՝ որպես դրականներ, թեստավորումը:

18. Պլազմայի պուլի փորձարկման փորձի հիման վրա պլազմայի պուլի նմուշների համար ՕԽկր(հատման շեմի) փոքր արժեքի օգտագործումը պետք է դիտարկվի որպես անհատական դոնացիաների այն ոչ սպեցիֆիկ գործոնների հնարավոր ազդեցության հաշվառում, որոնք դրսեւորվում են թորզատման համար արյան պլազմա ստանալիս դրանց նոսրացման հաշվին: ՕԽկր (հատման շեմի) փոքր արժեքի կիրառումը կավելացնի անալիզների անալիտիկ զգայունությունը եւ կնպաստի պլազմայի պուլում եզակի դրական նմուշների հայտնաբերմանը: Թույլատրվում է օգտագործել ռեագենտների հավաքածուներ արտադրողի կողմից նշվող «գորշ գոտին»: Որպես այլընտրանք՝ ՕԽկր (հատման շեմի) սահմանը կարող է որոշվել՝ հաշվի առնելով պլազմայի բացասական պուլերի ազդանշաների բաշխումը, օրինակ՝ որպես պուլի բացասական նմուշների ազդանշանի եւ հատման շեմի հարաբերության միջին մեծությունը (որը որոշվում է որպես ՕԽկր (հատման շեմի) միջին + 3 ստանդարտ շեղում) եւ անհատական դոնացիաների գնահատման դեպքում սովորաբար արտահայտվում է որպես ՕԽկր (հատման շեմի) տոկոս: Պուլի հատման շեմը (պուլի ՕԽկր) չպետք է գերազանցի անհատական դոնացիաների ՕԽկր \_ն (հատման շեմը):

19. Գործնական տեսանկյունից դա նշանակում 1, որ եթե գորշ գոտին օգտագործվում է որպես ՕԽկր(հատման շեմ)` պուլավորված նմուշների համար, ապա գորշ գոտու արժեքը պետք է օգտագործվի պլազմայի պուլում ի սկզբանե եւ կրկնակի թեստավորման ժամանակ հեպատիտ В մակերեսային հակածնի (HBsAg) հայտնաբերման համար (հաստատման ռազմավարությունը նկարագրված է սույն գլխի 4.5 ենթաբաժնում):

3.2. Անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը)

20. Անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը) պետք է գնահատվի, քանի որ կենսաբանական կամ կենսաքիմիական ռեագենտներ կիրառող բոլոր մեթոդները հավաքածուների սերիայից սերիա բնութագրվում են օգտագործվող ռեագենտների էական փոփոխականությամբ եւ ենթարկված են շրջակա պայմանների ազդեցությանը: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձվի պլազմայի պուլերի նմուշների հետ վարվելուն եւ, մինչ փորձարկման անցկացումը, դրանց պահմանմանը:

3.3. Ներսերիական եւ միջսերիական փոփոխականությունը (կրկնելիությունը եւ միջանկյալ ճշգրտությունը)

21. Որակական իմունաբանական անալիզները ստեղծում են քանակական ազդանշան, որը համեմատվում է ՕԽկր (հատման շեմի) հետ որոշակի փուլում: Պլազմայի պուլում հայտնված կեղծ բացասական նմուշները պետք է պուլում պլազմայի դոնացիաների միավորման ժամանակ լավ նոսրացման դեպքում տան ցածր անալիտիկ ազդանշաններ: Սերիաների միջեւ ռեագենտների հավաքածուների փոփոխականությունը (ներառյալ ստուգիչ նմուշները) կարող է էական ազդեցություն ունենալ արդյունքների վրա եւ պետք է վերահսկվի, ինչպես դա նախատեսված է Արտադրական գործունեության կանոնների I մասի 6.21 եւ 6.22 ենթաբաժիններով եւ ԳՕՍՏ ISO/IEC 17025-2019 միջազգային ստանդարտով:

22. Ռեագենտների կոնկրետ հավաքածու կիրառելիս կայունությունը (ռոբաստությունը) պետք է հաստատվի պլազմայի պուլի ներկայացուցչական կամ ստանդարտ բացասական նմուշների պանելի (օրինակ՝ պուլերի նմուշներ, որոնց համար արտադրողի եւ անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից ստացվել են բացասական արդյունքներ), հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) ցածր պարունակությամբ անկախ դրական նմուշի (օրինակ՝ թույլ դրական հսկողություն) եւ միջազգային միավորներով (МЕ) տրամաչափարկված՝ նոսրացումների սերիայի պլազմայի տեսակի պուլի օգնությամբ թարմ պատրաստված ստանդարտ նմուշների օգտագործմամբ)):

23. Հետազոտության մեջ պետք է գնահատվեն՝

միջանկյալ ճշգրտությունը (միջսերիական փոփոխականությունը) 6 անկախ թեստավորումներում (ներառյալ շրջակա միջավայրի պայմանների փոփոխությունը, տարբեր սարքավորումները եւ, եթե կիրառելի է՝ ռեագենտների հավաքածուի մեկ սերիայից ավելի (առկայության դեպքում) օգտագործումը).

կրկնելիությունը (ներսերիական փոփոխականությունը) մեկ անալիտիկ պարբերաշրջանում թույլ դրական հսկողության առնվազն 6 որոշում (հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) ցածր պարունակությամբ): Ներսերիական փոփոխականությունը կարող է արտահայտվել տոկոսներով որպես վարիացիայի գործակից (CV) (կամ որպես թույլ դրական նմուշի ազդանշանի (S)՝ կոնկրետ օգտագործվող հավաքածուի ՕԽկր (հատման շեմի) ստանդարտ շեղման (ՍՇ) հարաբերություն (S/ՍՇ)):

3.4. Նմուշների պատրաստման (նմուշապատրաստման) ազդեցությունը

24. Հեպատիտ В վիրուսի (HBsAg) մակերեսային հակածինը կարող է չհայտնաբերվել (քողարկվել) պլազմայի ցանկացած պուլում (առավելապես պատվաստված դոնորներից) առկա իր նկատմամբ հակածիններով համալիրի առաջացման հետեւանքով: Համալիրի առաջացումը պայմանավորված է ժամանակով, ջերմաստիճանով եւ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ հակամարմինների կոնցենտրացիայով: Թորզատման ջերմաստիճանում միավորված պլազմայում իմունային համալիրների ձեւավորումը դանդաղ գործընթաց է (մոտավորապես 3 - 4 օր առաջ տեղի է ունենում ազդանշանի 50 % կորուստ), այդ իսկ պատճառով կեղծ բացասական արդյունքներից խուսափելու համար անհրաժեշտ է նվազագույնի հասցնել նմուշառման պահից մինչեւ դրանց սառեցման, ինչպես նաեւ հալեցման պահից մինչեւ փորձարկման սկիզբն ընկած ժամանակը: Նույն պատճառով կրկնակի փորձարկման (հաստատման) համար պետք է օգտագործել անմիջականորեն անալիզն անցկացնելուց հալեցված նմուշները:

3.5. Անալիտիկ մեթոդի հայտնաբերման սահմանը

25. Պլազմայի պուլի ՕԽկր (հատման շեմի) արժեքների օգտագործմամբ անալիտիկ մեթոդի հայտնաբերման սահմանի որոշումը պետք է անցնի միջազգային միավորներով տրամաչափարկված եւ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ հակամարմիններ չպարունակող պլազմայի պուլով նոսրացված ստանդարտ նմուշի օգտագործմամբ (օրինակ՝ անհատական դոնացիաներ կամ 10 անհատական դոնացիաներից պուլ): Նման մոտեցումը թույլ կտա ապահովել անալիտիկ մեթոդի մասով ընդհանուր մասնագրերով սահմանված նվազագույն պահանջներից զգալիորեն ցածր հայտնաբերման սահմանը:

26. Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ հակամարմիններ պարունակող մատրիցի ազդեցությունը կարող է գնահատվել դրական նմուշի տիտրման արդյունքները համեմատելիս՝ օգտագործելով հեպատիտ В (HBsAg)-ն՝ վիրուսի մակերեսային հակածնի նկատմամբ հակամարմիններ պարունակող եւ չպարունակող մատրիցի նոսրացման համար: Հնարավորինս պետք է մոդելավորել պլազմայի տեսակի պուլի ստացման համար դոնացիաների խառնման պահից մինչեւ պլազմայի պուլի նմուշառման պահը ժամանակահատվածի համար վատագույն սցենարի պայմանները, ինչպես նաեւ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ հակամարմինների ազդեցության, ջերմաստիճանի եւ նոսրացման պրոցեդուրայի կախվածության մասով:

4. Արյան պլազմայի պուլերի որակի ապահովումը

4.1. Պլազմայի պուլերի թեստավորման ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերը

27. Թեստավորման պրոցեդուրաները պետք է մանրամասն շարադրվեն ստանդարտ գործառնական ընթացակարգում (ՍԳԸ), որը ներառում է առնվազն հետեւյալ օպերացիաները՝

նմուշների պահպանման եւ նմուշառման պայմանները.

նմուշների պատրաստումը (օրինակ՝ «սառեցում/հալեցում» պարբերաշրջանը, խառնումը, նոսրացումը).

օգտագործվող սարքավորումների եւ ռեագենտների հավաքածուների նկարագրությունը.

ինկուբացման պայմանները (ներառյալ ժամանակի եւ ջերմաստիճանի թույլատրելի սահմանները՝ կիրառման հրահանգի կամ ռեագենտների հավաքածուներ արտադրողի մասնագրի համաձայն).

հաշվարկման մանրամասն բանաձեւը եւ արդյունքների մեկնաբանումը.

առանձին անալիզի համար արդյունքների վալիդության (կիրառելիության) չափորոշիչները.

կրկնակի թեստավորման անցկացման պայմանները.

հաստատող պրոցեդուրաներին հղումները (եթե կիրառելի է):

4.2. Ռեագենտների հավաքածուի ստուգանմուշները

28. Յուրաքանչյուր անալիզում անհրաժեշտ է ներառել արյան դեղապատրաստուկ արտադրողի ստուգանմուշները՝ կիրառման հրահանգին համապատասխան ռեագենտների հավաքածուի աշխատանքի ճշտության ապահովման եւ հաստատման համար: Փորձարկման պայմանների փոփոխության դեպքում արդյունքների վալիդության չափորոշիչները պետք է հստակորեն սահմանվեն եւ փաստաթղթավորվեն:

4.3. Ռեագենտների հավաքածուների անկախ (ներլաբորատոր) հսկողությունը

29. Ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուներից շատերում դրական հսկողությունը բնութագրվում է անալիտի բարձր կոնցենտրացիայով, ինչն էլ կոնտամինացված նմուշներում հակածնի ցածր կոնցենտրացման դեպքում թույլ է տալիս եզրակացության հանգել: Բացի այդ, ինչպես եւ բոլոր կենսաբանական ռեագենտների համար, այդ ստուգանմուշների ակտիվությունը փոփոխվում է սերիաների միջեւ: Այդ կապակցությամբ արդյունքների մոնիթորինգի համար յուրաքանչյուր թեստավորման մեջ անհրաժեշտ է ներառել անկախ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) ցածր պարունակությամբ անկախ դրական հսկողություն (անալիզի ընդգրկույթին համապատասխանող, օրինակ՝ միակի դոնացիայի ՕԽկր (հատման շեմը) 2 - 3 անգամ գերազանցող):

30. Բացի այդ՝ ռեագենտների հավաքածուների յուրաքանչյուր սերիա պետք է այն ստանդարտ պանելների եւ ստանդարտ նմուշների օգտագործմամբ ենթարկվի զգայունության եւ սպեցիֆիկության մասով ցուցանիշների համապատասխանության մասով մուտքային հսկողության ընթացակարգի, որոնց համար հսկում է սահմանված համապատասխան միջազգային ստանդարտ նմուշների մասով (միջազգային ստանդարտ նմուշների օգտագործմամբ ատեստավորված ստանդարտ նմուշներ): Միջազգային ստանդարտ նմուշների բացակայության դեպքում թույլատրվում է դեղագործական ստանդարտ նմուշների, իսկ դրանց բացակայության դեպքում՝ սահմանված կարգով ատեստավորված ձեռնարկության ստանդարտ նմուշների օգտագործումը:

4.4. Իմունաանալիզի վալիդացման պրոցեդուրաներ կատարող լաբորատորիայի որակավորման ստուգումը (հաստատումը)

31. Որակի արտաքին հսկողության ծրագրերում լաբորատորիայի պարբերական մասնակցությունը (միջլաբորատոր համեմատման փորձարկումներում) պարտադիր է՝ հաստատելու համար լաբորատորիայի մասնագիտական կոմպետենտությունը, որը ներառում է հավաքածուների անալիտիկ զգայունության գնահատման համար ռեակցիոն ցածր ունակությամբ նմուշների թեստավորումը:

4.5. Արդյունքների հաստատման ռազմավարությունը

32. Պլազմա արտադրողը պետք է ունենա սկզբնական դրական արդյունքների հաստատման վալիդացված ռազմավարություն: Պլազմայի պուլը կարող է համարվել բացասական՝ ըստ հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) պարունակության, եթե ի սկզբանե ակտիվ նմուշի ալիկվոտը երկակի կրկնելիությամբ կրկնակի փորձարկման դեպքում տալիս է բացասական արդյունք: Նմուշը պետք է համարել դրական, եթե սկզբնական թեստավորման դեպքում հակամարմիններից տարբեր հակամարմիններով վալիդացված շճաբանական մեթոդի կրկնակի փորձարկման համար օգտագործելիս (այլընտրանքային փորձարկում, չեզոքացում՝ չեզոքացնող ազդակի առկայությամբ) հակառակն ապացուցված չէ:

33. Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) առկայության հաստատման համար չեզոքացման թեստում անհրաժեշտ է միշտ օգտագործել սկզբնական ռեակտիվ (դրական) նմուշներ: Չեզոքացման թեստը պետք է վալիդացվի պլազմայի պուլի նմուշների համար՝ հաշվի առնելով, որ հակամարմինների չեզոքացման էֆեկտն արդեն առկա է պուլում՝ (ինքնաչեզոքացում) չեզոքացված նմուշի հետ համեմատած (հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածնի (HBsAg) նկատմամբ լրացուցիչ հակամարմինների հավելմամբ ինկուբացված):

34. Հեպատիտ В վիրուսի մակերեսային հակածինը (HBsAg) կարող է ներկա լինել արյան պլազմայում նուկլեինաթթուների ցածր կամ չորոշվող պարունակությամբ դոնորների մոտ, այդ իսկ պատճառով նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնիկան (NAT) պետք չէ դիտարկել որպես հաստատող թեստ, քանի որ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի բացասական արդյունքը չի կարող հերքել շճաբանական հետազոտության անցկացման արդյունքում ստացված դրական արդյունքը: Մյուս կողմից պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի դրական արդյունքները կարող են հաստատել կոնտամինացման շճաբանական հայտնաբերումը:

Գլուխ 23. Պլազմայի պուլում մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի նկատմամբ հակամարմինների (ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինները) հայտնաբերման համար իմունաանալիզի վալիդացումը

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլուխը մշակվել է արյան պատրաստուկների գրանցման դոսյեների փորձաքննություն անցկացնելիս պլազմայի պուլերում ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման անալիտիկ մեթոդների վալիդացման ժամանակ հնարավոր սխալների վերացման նպատակով: Գրանցման հավաստագրերի իրավատերերը եւ պլազմայի հիմնական դոսյեի իրավատերերը պետք է սույն գլխին համապատասխան վերանայեն պլազմայի պուլի թեստավորման իրենց մեթոդների վալիդացումը: Եթե սույն գլխում նկարագրված վալիդացման առանցքային ասպեկտները համապատասխանում են լիազորված մարմինների կողմից նախկինում արդեն գնահատական ստացած՝ արտադրողի կողմից կատարված վալիդացմանը, ապա իմունաանալիզի հետագա վալիդացում չի պահանջվում: Հակառակ դեպքում պլազմայի պուլի որակի գնահատման մեթոդը պետք է վալիդացվի սույն գլխին համապատասխան, ինչ մասին էլ անհրաժեշտ է հաղորդել պլազմայի մասին փաստաթղթերը թարմացնելիս:

2. ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների որոշման համար իմունաանալիզի մեթոդները թորզատման համար պլազմայի պուլում ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների առկայության մասով որակական թեստեր են: Վալիդացման մասով ընդհանուր պահանջները շարադրված են Անալիտիկ մեթոդների վալիդացման ուղեցույցում եւ Միության դեղագրքում, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում:

3. Կիրառվող թեստը պետք է լինի սահմանային պարունակության մասով թեստ: Անալիտիկ մեթոդների վալիդացման ուղեցույցին համապատասխան՝ սպեցիֆիկությունը եւ հայտնաբերման սահմանը առավել կարեւոր են սահմանային պարունակության մասով անալիտիկ մեթոդի վալիդացման դեպքում: Սակայն կան բացառություններ, որոնք դիտարկվում են անհատական կարգով եւ հաստատվում են անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը) գնահատելիս:

4. Պլազմայի պուլը թեստավորելիս անհրաժեշտ է զգայունության եւ սպեցիֆիկության մասով հարմար՝ ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների մասով թեստի կիրառումը:

5. Սույն կանոնների 6-րդ եւ 19-րդ գլուխներին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է նշել փորձարկման զգայունությունը:

6. Անհրաժեշտ է թեստավորման կամ պուլավորման անցկացման ժամանակ սխալներից խուսափելու համար որոշել պլազմայի պուլի չափսի մասով թեստի զգայունությունը:

7. Անհրաժեշտ է միջազգային ստանդարտ (ռեֆերենս) նյութերի օգտագործումը: Թույլատրվում է ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուների օգտագործումը:

8. Արտադրական գործունեության կանոններին եւ ԳՕՍՏ ISO/IEC 17025-2019 միջպետական ստանդարտին համապատասխան՝ կրիտիկական ռեագենտները (ռեագենտների հավաքածուները) պետք է վերահսկվեն պլազմայի պուլ արտադրողի կողմից:

9. Իմունաանալիզի վալիդացման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել առնվազն հետեւյալ վալիդացման բնութագրերը՝

սպեցիֆիկությունը՝ այլ բաղադրիչների առկայության դեպքում ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինները միանշանակ հայտնաբերելու ունակությունը.

անալիտիկ մեթոդի հայտնաբերման սահման՝ նմուշում անալիտի նվազագույն քանակությունը, որը կարող է հայտնաբերվել, սակայն ոչ պարտադիր կերպով քանակապես որոշվել որպես ճշգրիտ արժեք: ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների մասով պլազմայի պուլի թեստավորում անցկացնելիս հայտնաբերման սահմանն արտահայտվում է որպես լավ բնութագրված դրական նմուշի վերջնական նոսրացում.

անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը), որը մեթոդի պարամետրերի ոչ մեծ, միտումնավոր փոփոխություններին ոչ զգայուն մնալու դրա ունակության չափն է եւ վկայում է տվյալ մեթոդի նորմալ կատարման դեպքում դրա հուսալիության մասին:

10. Անհատական դոնացիաներում ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման համար նախատեսված ռեագենտների հավաքածուները պետք է համապատասխանեն Բժշկական արտադրատեսակների եւ արդյունավետության ընդհանուր պահանջներին եւ ունենան հատուկ նշանով մակնշում: Ռեագենտների նշված հավաքածուները վալիդացված են անհատական դոնացիաների թեստավորման համար: Պլազմայի պուլերի թեստավորման անցկացման համար այդ հավաքածուների օգտագործումը դրանց կիրառման ենթադրվող ոլորտի փոփոխություն է եւ չի համարվում ռեագենտների հավաքածու արտադրողի կողմից վալիդացված: Այդ առնչությամբ արյան պլազմայի թեստավորման համար ընտրված հավաքածուների օգտագործման հնարավորությունը պետք է հաստատվի համապատասխան վալիդացմամբ: Եթե պլազմայի պուլի թեստավորման համար կիրառվում են առանց հատուկ նշանի մակնշման ռեագենտների հավաքածուներ, ապա ի լրումն պլազմայի պուլի փորձարկման համար ռեագենտների հավաքածուների կիրառման վալիդացման, պետք է ապացուցվի դրանց համարժեքությունը հատուկ նշանով մակնշմամբ անհատական դոնացիաների փորձարկման համար հավաքածուների որակին կամ դրանց բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների օրենսդրությանը համապատասխան գրանցված ռեագենտների հավաքածուներին:

11. Բժշկական արտադրատեսակների անվտանգության եւ արդյունավետության ընդհանուր պահանջներով, ինչպես նաեւ հատուկ նշանով դրանց մակնշման եւ դրանց շահագործման փաստաթղթերին ներկայացվող պահանջներով որոշվում են ռեագենտների հավաքածուների զգայունության մասով նվազագույն պահանջները եւ պահանջվում են, որպեսզի պացիենտների արյան պլազմայի նմուշների լայն սպեկտրում հաստատվի սպեցիֆիկությունը: Սակայն վալիդացման նկատմամբ այդ մոտեցումը պարտադիր չէ պլազմայի պուլի թեստավորման նպատակների համար, քանի որ այն դոնորների արյան պլազմայի նմուշները, որոնք կարող են տալ ոչ ճիշտ պատասխան (օրինակ՝ աուտոիմունային հիվանդություններ կամ խաչաձեւ ռեակցիա տվող հիվանդություններ ունեցող դոնորները), որպես կանոն, հանվում են՝ դոնորների ընտրության կանոնների համաձայն: Բացի այդ՝ ոչ սպեցիֆիկ ինտերֆերացնող գործոնները նոսրացվելու են պլազմայի պուլում:

12. Պլազմայի պուլի շճաբանական հետազոտության միջոցով հնարավոր է հայտնաբերել անհատական սքրինինգի շրջանակներում հայտնաբերված անհատական շճադրական դոնացիաներով բոլոր կոնտամինացիաները: ՄԻԱՎ-ի եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինները մեկ կոնկրետ անալիտ չեն, դրանք կարելի է բնութագրել որպես բարձր գենետիկ փոփոխականությամբ օժտված վիրուսին անհատական հումորալ իմունային պատասխանի գումարային ռեակտիվություն: Մասնավորապես՝ ինֆեկցիայի վաղ փուլերում ստացված նմուշները պարունակում են նոսրացման ցածր կինետիկայով ցածրաֆինային հակամարմիններ: Այսպիսով, պլազմայի պուլի շճաբանական հետազոտությունը պետք է դիտվի ոչ որպես վիրուսային անվտանգության ապահովման համար թեստավորում, այլ որպես Արտադրական գործունեության կանոնների խախտումների հայտնաբերման եղանակ:

13. Սույն գլխում նկարագրվում են իմունաանալիզի համար ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուների ընտրության եւ վալիդացման նկատմամբ մոտեցումները (որակական թեստ) գնահատելու համար հեպատիտ ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմիններով պլազմայի պուլի կոնտամինացումը:

2. Ռեագենտների հավաքածուի ընտրությունը

14. Անալիզի համար օգտագործվող ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուները վալիդացվում են արտադրողի կողմից բացառապես անհատական դոնացիաների թեստավորման համար: Պլազմայի պուլի փորձարկման համար ռեագենտների հավաքածուի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի ռեագենտների հավաքածուի բարձր անալիտիկ զգայունության վրա՝ ապահովելու համար լավ նոսրացման դեպքում անհրաժեշտ զգայունությունը: Որպես ընտրության նախնական չափորոշիչ՝ անհրաժեշտ է համեմատել լավ բնութագրված նմուշի վերջնական նոսրացման հարաբերական տիտրերը (օրինակ՝ կոմերցիոն աշխատանքային ստանդարտը):

15. Մեծ մասամբ ռեագենտների հավաքածուների կիրառման մասով արտադրողի հրահանգները պիտանի են պլազմայի պուլերի թեստավոման համար:

16. Ռեագենտների հավաքածուների կիրառման մասով արտադրողի հրահանգում ցանկացած փոփոխություն պետք է ներառվի պլազմայի պուլի փորձարկման համար նախատեսված ռեագենտների հավաքածուի վալիդացման մեջ:

17. Ռեագենտների կոնկրետ հավաքածու արտադրողի գնահատման չափորոշիչները պետք է հարմարեցվեն պլազմայի պուլի փորձարկմանը պլազմայի պուլերին վերաբերող վալիդացման տվյալներին համապատասխան, ինչպես դա նշված է պլազմայի պուլի նմուշների համար սույն գլխի 3.1 ենթաբաժնում եւ սույն գլխի 4-րդ բաժնում:

3. Վալիդացումը

3.1. Պլազմայի պուլի նմուշների համար կրիտիկական օպտիկական խտության (ՕԽկր (հատման շեմի)) սպեցիֆիկությունը եւ որոշումը

18. Կոմերցիոն հավաքածուների համար կրիտիկական օպտիկական խտության արժեքը (այսուհետ՝ ՕԽկր (հատման շեմ)) սահմանվում է արտադրողի կողմից անհատական դոնացիաների փորձարկման արդյունքների հիման վրա հետազոտության դրական եւ բացասական արդյունքների տարանջատման համար եւ կոմպրոմիսային է զգայունության եւ սպեցիֆիկության միջեւ հարաբերակցության տեսանկյունից: Ռեագենտների հավաքածուների շատ արտադրողներ նույնպես որոշում են «գորշ գոտու հատման շեմը», որը նույնականացնում է ռեագենտների հավաքածուի ֆոնից բարձր, սակայն ՕԽկր (հատման շեմից) ցածր պատասխան տվող նմուշները: Անհրաժեշտ է կրկնել այդպիսի նմուշների՝ որպես դրականների թեստավորումը:

19. Պլազմայի պուլի թեստավորման փորձի հիման վրա պլազմայի պուլի նմուշների համար ՕԽկր-ից (հատման շեմից) պակաս արժեքի օգտագործումը պետք է դիտարկվի որպես անհատական դոնացիաների ոչ սպեցիֆիկ գործոնների հնարավոր ազդեցության հաշվառում, որոնք դրսեւորվում են թորզատման համար արյան պլազմա ստանալիս դրանց նոսրացման հաշվին: ՕԽկր -ի (հատման շեմի) փոքր արժեքի կիրառումը կավելացնի անալիզների անալիտիկ զգայունությունը եւ կնպաստի պլազմայի պուլում եզակի դրական նմուշների հայտնաբերմանը: Թույլատրվում է օգտագործել ռեագենտների հավաքածուներ արտադրողի կողմից նշվող «գորշ գոտին»: Որպես այլընտրանք՝ ՕԽկր -ի (հատման շեմի) սահմանը կարող է որոշվել՝ հաշվի առնելով պլազմայի բացասական պուլերի ազդանշաների բաշխումը, օրինակ՝ որպես պուլի բացասական նմուշների ազդանշանի եւ հատման շեմի հարաբերության միջին մեծությունը (որը որոշվում է որպես ՕԽկր-ի (հատման շեմի) միջին + 3 ստանդարտ շեղում) եւ սովորաբար արտահայտվում է որպես անհատական դոնացիաների ՕԽկր-ի (հատման շեմի) տոկոս: Պլազմայի պուլի հատման շեմը (պուլի ՕԽկր) չպետք է գերազանցի անհատական դոնացիաների ՕԽկր-ը (հատման շեմը):

20. Գործնական տեսանկյունից դա նշանակում է, որ եթե գորշ գոտին օգտագործվում է որպես ՕԽկր (հատման շեմ)՝ պուլավորված նմուշների համար, ապա գորշ գոտու արժեքը պետք է օգտագործվի պլազմայի պուլում ի սկզբանե եւ կրկնակի թեստավորման ժամանակ ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման համար (հաստատման ռազմավարությունը նկարագրված է սույն գլխի 4.5 ենթաբաժնում):

3.2. Անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը)

21. Անալիտիկ մեթոդի կայունությունը (ռոբաստությունը) պետք է գնահատվի, քանի որ կենսաբանական կամ կենսաքիմիական ռեագենտներ կիրառող բոլոր մեթոդները հավաքածուների սերիայից սերիա բնութագրվում են օգտագործվող ռեագենտների էական փոփոխականությամբ եւ ենթարկված են շրջակա պայմանների ազդեցությանը

2.3. Ներսերիական եւ միջսերիական փոփոխականությունը (կրկնելիությունը եւ միջանկյալ ճշգրտությունը)

22. Որակական իմունաբանական անալիզներն ստեղծում են քանակական ազդանշան, որը համեմատվում է որոշակի փուլում սահմանված՝ ՕԽկր (հատման շեմի) հետ: Պլազմայի պուլն ստանալիս դրական նմուշները կարող են տալ ցածր անալիտիկ ազդանշաններ պուլում պլազմայի դոնացիաները միավորելիս լավ նոսրացման դեպքում: Սերիաների միջեւ ռեագենտների հավաքածուների փոփոխականությունը (ներառյալ ստուգիչ նմուշները) կարող է էական ազդեցություն ունենալ արդյունքների վրա եւ պետք է վերահսկվի, ինչպես դա նախատեսված է Արտադրական գործունեության կանոնների I մասի 6.21 եւ 6.22 ենթաբաժիններով եւ ԳՕՍՏ ISO/IEC 17025-2019 միջազգային ստանդարտով:

23. Ռեագենտների կոնկրետ հավաքածու կիրառելիս կայունությունը (ռոբաստությունը) պետք է հաստատվի պլազմայի պուլի ներկայացուցչական (ստանդարտ) բացասական նմուշների պանելի օգտագործմամբ (օրինակ՝ պուլերի նմուշներ, որոնց համար արտադրողի եւ անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից ստացվել են բացասական արդյունքներ), ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների ցածր պարունակությամբ անկախ դրական նմուշի (օրինակ՝ սույն գլխի 30-րդ կետում նկարագրված՝ թույլ դրական հսկողություն) օգտագործմամբ:

24. Հետազոտությունում պետք է գնահատվեն՝

միջանկյալ ճշգրտությունը (միջսերիական փոփոխականությունը) 6 անկախ թեստավորումներում (ներառյալ շրջակա միջավայրի պայմանների փոփոխությունը, տարբեր սարքավորումները եւ, եթե կիրառելի է՝ ռեագենտների հավաքածուի մեկ սերիայից ավելի (առկայության դեպքում) օգտագործումը).

կրկնելիությունը (ներսերիական փոփոխականությունը) մեկ անալիտիկ պարբերաշրջանում թույլ դրական հսկողության առնվազն 6 որոշում (ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների ցածր պարունակությամբ): Ներսերիական փոփոխականությունը կարող է արտահայտվել տոկոսներով՝ որպես վարիացիայի գործակից (CV) (կամ որպես թույլ դրական նմուշի ազդանշանի (S)՝ կոնկրետ օգտագործվող հավաքածուի ՕԽկր (հատման շեմի) ստանդարտ շեղման (ՍՇ) հարաբերություն (S/ՍՇ)):

3.4. Հայտնաբերման սահմանը

25. Քանի որ գոյություն չունի ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների միջազգային ստանդարտ նմուշ եւ քանի որ այդ հակամարմինները որոշակի անալիտ (նյութ) չեն, հայտնաբերման սահմանը (զգայունության սահմաններում նոսրացումը) պետք է սահմանվի պլազմա արտադրողի կողմից հակամարմինների տարբեր ենթատեսակներ եւ խմբեր արտացոլող դրական նմուշների պանելի օգնությամբ, հաշվի առնելով այն համապատասխան շրջանում համաճարականբանական իրավիճակը, որտեղ ստացվել է արյան պլազման: Սովորական դոնորական սքրինինգի անցկացման ընթացքում ստացված հաստատված դրական նմուշները կարող են դիտարկվել որպես ներկայացուցչական նմուշներ առանց հետագա բնութագրման, եթե նմուշները պանելում ներկայացնում են հիմնական գենոտիպերը:

26. Հայտնաբերման սահմանի մասով տվյալների համադրելիությունը հեշտացնելու համար ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի անկախ ռեֆերենսային անկախ նյութը մատչելի դառնալուն պես պետք է ներառվի պանելում:

27. Պանելը ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի հակամարմինների մասով բացասական պլազմայի պուլերում դրական նմուշների սերիական նոսրացումն է: Պլազմայի տեսակի պուլում դոնացիաների նվազագույն եւ առավելագույն հնարավոր քանակությունը պետք է հաշվի առնվի նոսրացումների սերիան նախապատրաստելիս լավագույն եւ վատագույն սցենարների պայմանների մոդելավորման համար: Արդյունքներն արտահայտվում են որպես վերջնական նոսրացման տիտր:

4. Պլազմայի պուլերի որակի ապահովումը

4.1. Պլազմայի պուլերի փորձարկման համար ստանդարտ գործառնական ընթացակարգերը

28. Փորձարկման պրոցեդուրաները պետք է մանրամասն շարադրվեն ստանդարտ գործառնական ընթացակարգում (ՍԳԸ), որը ներառում է առնվազն հետեւյալ օպերացիաները՝

նմուշների պահպանման եւ նմուշառման պայմանները.

նմուշների պատրաստումը (օրինակ՝ «սառեցում/հալեցում» պարբերաշրջանը, խառնումը, նոսրացումը).

օգտագործվող սարքավորումների եւ ռեագենտների հավաքածուների նկարագրությունը.

ինկուբացման պայմանները (ներառյալ ժամանակի եւ ջերմաստիճանի թույլատրելի սահմանները՝ կիրառման հրահանգի կամ ռեագենտների հավաքածուներ արտադրողի մասնագրի համաձայն).

հաշվարկման մանրամասն բանաձեւը եւ արդյունքների մեկնաբանումը.

առանձին անալիզի համար արդյունքների վալիդության (կիրառելիության) չափորոշիչները.

կրկնակի թեստավորման անցկացման պայմանները.

հաստատող պրոցեդուրաներին հղումները (եթե կիրառելի է):

4.2. Ռեագենտների հավաքածուի ստուգանմուշները

29. Յուրաքանչյուր անալիզ պետք է ուղեկցվի արյան պատրաստուկ արտադրողի ստուգանմուշների ներառմամբ ապահովելու եւ հաստատելու համար ռեագենտների հավաքածուի ճիշտ աշխատանքը՝ դրանց կիրառման հրահանգին համապատասխան: Թեստավորման պայմանների փոփոխության դեպքում արդյունքների վալիդության չափորոշիչները պետք է հստակ սահմանվեն եւ փաստաթղթավորվեն:

4.3. Ռեագենտների հավաքածուների անկախ (ներլաբորատոր) հսկողությունը

30. Ռեագենտների կոմերցիոն հավաքածուներից շատերում դրական հսկողությունը բնութագրվում է անալիտի բարձր կոնցենտրացիայով, ինչն էլ թույլ չի տալիս գնահատական տալ պլազմայի կոնտամինացված պուլերի նմուշներում հակամարմինների ցածր կոնցենտրացման դեպքում: Բացի այդ, ինչպես եւ բոլոր կենսաբանական ռեագենտների համար, այդ ստուգանմուշների ակտիվությունը փոփոխվում է հավաքածուների սերիաների միջեւ: Այդ առնչությամբ արդյունքների մոնիթորինգի համար յուրաքանչյուր թեստավորման մեջ անհրաժեշտ է ներառել ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների ցածր պարունակությամբ անկախ դրական հսկողություն (անալիզի ընդգրկույթին համապատասխանող, օրինակ՝ միակի դոնացիայի ՕԽկր-ն(հատման շեմը) 2 - 3 անգամ գերազանցող):

31. Բացի այդ՝ ռեագենտների հավաքածուների յուրաքանչյուր սերիա պետք է այն ստանդարտ պանելների եւ ստանդարտ նմուշների օգտագործմամբ ենթարկվի զգայունության եւ սպեցիֆիկության մասով ցուցանիշների համապատասխանության մասով մուտքային հսկողության ընթացակարգի, որոնց համար սահմանված է համապատասխան միջազգային ստանդարտ նմուշների մասով հսկում (միջազգային ստանդարտ նմուշների օգտագործմամբ ատեստավորված ստանդարտ նմուշներ):

**4**.4. Իմունաանալիզի վալիդացման պրոցեդուրան կատարող լաբորատորիայի որակավորման ստուգումը (հաստատումը)

32. Որակի արտաքին հսկողության ծրագրերում լաբորատորիայի պարբերական մասնակցությունը (միջլաբորատոր համեմատման փորձարկումներում) պարտադիր է՝ հաստատելու համար լաբորատորիայի մասնագիտական կոմպետենտությունը, որը ներառում է հավաքածուների անալիտիկ զգայունության գնահատման համար ռեակցիոն ցածր ունակությամբ նմուշների թեստավորումը:

5. Թեստավորման արդյունքների հաստատման ռազմավարությունը

33. Պլազմա արտադրողը պետք է ունենա սկզբնական դրական արդյունքների հաստատման վալիդացված ռազմավարություն: Պլազմայի պուլը կարող է համարվել բացասական ըստ ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինների, եթե ի սկզբանե ակտիվ նմուշը կրկնակի կրկնելիությամբ կրկնակի փորձարկման դեպքում տալիս է բացասական արդյունք: Նմուշը պետք է համարել դրական, եթե ապացուցված չէ հակառակը սկզբնական թեստավորման դեպքում հակամարմիններից տարբեր հակածիններով վալիդացված շճաբանական մեթոդի կրկնակի թեստավորման համար օգտագործելիս:

34. Բոլոր կրկնակի դրական ռեակցիաները պետք է հաստատվեն այլընտրանքային մեթոդով: Եթե որպես հաստատող թեստ օգտագործվում է իմունաբլոտ, անհրաժեշտ է մանրամասն ձեւակերպել մեկնաբանման չափորոշիչները, քանի որ չափազանց սպեցիֆիկ (կամ ENV) շերտերը դժվար է հայտնաբերել բարձր նոսրացումների դեպքում, եւ նմուշների պուլերում հնարավոր է ոչ սպեցիֆիկ շերտերի հայտնաբերում 24 եւ 40 կԴա շրջանում: Այդ իսկ պատճառով իմունաբլոտի դրական արդյունքները կարելի է օգտագործել ի սկբանե դրական արդյունքի հաստատման համար: Իմունաբլոտի բացասական արդյունքի ստացման դեպքում դրա ծագումը (պատճառները) անհրաժեշտ է վերլուծել եւ դրա մասին տվյալները ներկայացնել պլազմայի հիմնական դոսյեում:

35. Քանի որ ՄԻԱՎ-1 եւ ՄԻԱՎ-2-ի նկատմամբ հակամարմինները կարող են առկա լինել պլազմայում նուկլեինաթթվի ցածր կամ չորոշվող պարունակությամբ դոնորների մոտ, նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման տեխնիկան (պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան) պետք չէ դիտարկել որպես հաստատող թեստ, քանի որ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի բացասական արդյունքը չի կարող հերքել դրական շճաբանական արդյունքը: Մյուս կողմից, պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի դրական արդյունքները կարող են հաստատել կոնտամինացման շճաբանական հայտնաբերումը:

1. Նշվում են լուծույթի բնութագրերը եւ բաղադրությունը: [↑](#footnote-ref-1)
2. Միության շուկայում բժշկական արտադրատեսակների շրջանառության հատուկ նշանով մակնշումը: [↑](#footnote-ref-2)
3. Համարը պետք է թույլ տա որոշել նախապատրաստման եւ թեստավորման, պահպանման եւ բաշխման կենտրոնների միջեւ կապը: [↑](#footnote-ref-3)
4. Պետք է կից ներկայացվի տեսչական ստուգման արդյունքների մասին համապատասխան փաստաթուղթը կամ սահմանված կարգով վավերացված դրա պատճենը: [↑](#footnote-ref-4)
5. \* Մարդու համար որպես պաթոգեն դիտարկվող վիրուսներ: [↑](#footnote-ref-5)