

Приложение 2

Производство биологических субстанций и лекарственных средств для человека

Область применения

Методы производства биологических активных субстанций и биологических лекарственных средств для человека («биологических активных субстанций и лекарственных средств») являются критическим фактором в выполнении установленных требований. Свойства биологических активных субстанций и лекарственных средств в значительной степени зависят от методов производства. Данное приложение дает руководство для всех активных субстанций и лекарственных средств, отнесенных к биологическим, за исключением «Новейших терапевтических лекарственных средств – НТЛС» (Advanced Therapy Medicinal Products – АТМР), которые рассматриваются в части IV правил GMP.

Данное приложение и состоит двухосновных частей:

а) Часть А содержит дополнительное руководство по производству биологических активных субстанций и лекарственных средств, начиная от посевного материала и банков клеток до завершающих операций и контроля;

б) Часть В содержит дальнейшее руководство для отдельных типов биологических активных субстанций и лекарственных средств.

Данное приложение, совместно с некоторыми другими приложениями настоящего стандарта, содержит руководство, дополняющее части I и II стандарта. Можно выделить два в области применения этого приложения:

а) Стадия производства биологических активных субстанций до точки, когда они являются стерильными – первичным руководством является часть II настоящего стандарта;

б) Вид продукта. Данное приложение относится ко всем лекарственным средствам, определенным как биологические, за исключением НТЛС (АТМР).

Эти два аспекта показаны в таблице 1, которая приведена лишь в качестве иллюстрации и охватывает в точности всю область применения. Следует иметь в виду, что в соответствии с таблицей части II данного стандарта требования GMP усиливаются от ранних к поздним стадиям биологических активных субстанций, но принципам GMP нужно следовать всегда. Включение некоторых ранних стадий производства в область применения данного приложения не означает, что они должны быть, как правило, предметом инспектирования надзорными органами.

Антибиотики не относятся к биологическим лекарственным средствам, однако, если их производство включает биологические процессы, то следует руководствоваться данным приложением. Производство лекарственных средств, получаемых из крови или плазмы человека, рассмотрено в приложении 14 к настоящему стандарту, из нетрансгенного растительного сырья – приложении 7.

В некоторых случаях следует применять другие нормативные правовые документы, например:

а) в отношении тканей и клеток, используемых для производства лекарственных средств, которые становятся биологическими активными субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных средств;

(b) в отношении крови и ее компонентов, используемых в качестве сырья, в части установления требований к отбору доноров, к качеству и безопасности при отборе, контроле, переработке, хранении и транспортировании крови человека и ее компонентов.

Кроме того, производство и контроль генетически модифицированных организмов должны соответствовать местным или национальным требованиям. Следует предусматривать необходимую изоляцию и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами, в целях установления и соблюдения требуемого уровня биологической безопасности.

Т а б л и ц а 1. Пример руководства по организации производства согласно приложению 2

Вид и источник материала	Пример продукции	Применение данного руководства к технологическим стадиям выделено серым фоном			
		Сбор растений, орган, материал животного происхождения или жидкость ¹	Резка (измельчение), смешивание и/или первичная переработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
1. Животное или растение, не трансгенное	Гепарины, инсулины, энзимы, белки, экстракты аллергенов, иммунная сыворотка	Определение и поддержание MCB ² , WCB, MVS, WVS	Культура клеток и/или ферментация	Инактивация, если требуется, изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
2. Вирус или бактерии /ферментация/ культура клеток	Вирусная или бактериальная вакцина; энзимы, белки	Определение и поддержание MCB и WCB, MSL, WSL	Культура клеток и/или ферментация	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
3. Биотехнология – ферментация/ культура клеток	Рекомбинантные продукты, Mab, аллергены, вакцины	Основной и рабочий трансгенные банки	Сбор, резка, смешивание и/или первичная переработка	Изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
4. Животное трансгенное	Рекомбинантные белки	Основной и рабочий трансгенные банки	Выращивание, сбор ³	Первичная экстракция, изоляция, очистка, модификация	Приготовление, наполнение
5. Растение трансгенное	Рекомбинантные белки, вакцина, аллергены	Сбор жидкости ⁴	Смешивание и/или первичная переработка	Изоляция и очистка	Приготовление, наполнение
6. Человек	Энзимы, полученные из мочи, гормоны	Создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов ⁵	Первичная переработка, изоляция и очистка	Изоляция клеток, культур, очистка, комбинирование с неклеточными компонентами	Приготовление, комбинирование, наполнение



См. раздел «Термины и определения» для пояснения сокращений.

Основные принципы

Производство биологических активных субстанций и лекарственных средств имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. При производстве, контроле и введении биологических лекарственных средств необходимо принимать специальные меры предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, которые производятся с использованием химических и физических методов, обеспечивающих высокую степень стабильности, производство биологических активных субстанций и лекарственных средств связано с биологическими процессами и материалами, такими как культивирование клеток или экстракция материала из живых организмов. Эти биологические процессы характеризуются вариабельностью, что приводит к непостоянству спектра и природы сопутствующих продуктов. В результате для этого вида материалов особенно важными являются методы анализа рисков, которые должны использоваться при разработке стратегии (порядка)

¹ Пояснения к области применения принципов GMP дано в приложении В1.

² Пояснения к области применения принципов GMP дано в разделе «посевные материалы и банки клеток».

³ Руководство НМРС «Правила выращивания и сбора» (Good Agricultural and Collection Practice) – ЕМЕА/ННМРС/246816/2005.

⁴ Пояснения к области применения принципов GMP дано в разделе «Область применения».

⁵ Клетки и ткани человека должны соответствовать Директиве 2004/23/ЕС и последующим Директивам для этих стадий.

контроля на всех стадиях производства для сведения вариабельности к минимуму и снижения возможности загрязнений и перекрестных загрязнений.

Поскольку материалы, используемые в процессах культивирования, и условия их проведения сами предназначены для обеспечения роста специфических клеток и микроорганизмов, они могут способствовать росту посторонних микроорганизмов. Кроме того, у некоторых продуктов способность выдерживать широкий спектр методов очистки может быть ограниченной, особенно у тех, которые предназначены для инактивации и удаления случайного вирусного загрязнения. Основными факторами для сведения к минимуму таких загрязнений является разработка процессов, оборудования, помещений, инженерных систем, условия приготовления и добавления буферов и реагентов, отбора проб и обучения операторов.

Требования к продукции (например, по фармакопейным статьям, регистрационному досье и разрешения на проведение клинических испытаний) должны устанавливать, могут ли вообще, а если могут, то до какой стадии субстанции и материалы иметь определенный уровень биозагрязнений или они должны быть стерильными. Производство также должно соответствовать другим требованиям регистрационного досье или разрешения на проведение клинических испытаний, например, к числу генераций (удвоений, пассажей) между посевными материалами или банками клеток.

Работу с биологическими материалами, которые не подлежат стерилизации (например, фильтрованием) следует выполнять в асептических условиях, что позволит уменьшить свести риск внесения загрязнения до минимума. В этих случаях для аттестации специальных технологических методов, например, по удалению и инактивации вирусов, следует использовать действующие нормативные документы. Применение методов контроля параметров окружающей среды и, где требуется, систем очистки и стерилизации на месте совместно с применением закрытых систем могут существенно снизить риск случайных загрязнений и перекрестных загрязнений.

Контроль обычно включает методы биологического анализа, которые обычно имеют большую вариабельность по сравнению с физико-химическими методами. Поэтому для устойчивости технологического процесса при производстве биологических активных субстанций и лекарственных средств особое значение имеют методы внутрипроизводственного контроля.

Биологические лекарственные средства, в состав которых входят ткани или клетки человека должны соответствовать действующему законодательству в отношении требований к прослеживаемости. Должно быть дано уведомление о серьезных отрицательных реакциях и событиях и установлены требования к кодированию, производству, консервированию, хранению и реализации тканей и клеток человека, сбору и контролю, которые должны соответствовать системой качества согласно данному приложению.

Биологические активные субстанции и лекарственные средства должны соответствовать действующему законодательству об уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные средства для медицинского применения и для применения в ветеринарии.

Часть А. Общее руководство

Персонал

1 Все сотрудники, работающие в зонах производства биологических активных субстанций и продукции (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), должны проходить первоначальное и дополнительное обучение в соответствии с их обязанностями и особенностями производимой продукции, включая специальные меры по безопасности для защиты продукта, персонала и окружающей среды.

2 Для обеспечения безопасности продукции следует учитывать состояние здоровья персонала. При необходимости персонал, занятый в производстве, техническом обслуживании, контроле и уходе за животными (в том числе контролеры) должен проходить вакцинацию специальными вакцинами и регулярное медицинское обследование.

3 Персонал не допускается к работе в производственной зоне при любых изменениях в состоянии здоровья, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции, с соответствующим документальным оформлением. К производству вакцины БЦЖ и препаратов туберкулина допускаются только сотрудники, которые регулярно проходят проверки иммунного статуса или рентгеновское обследование грудной клетки. Контроль здоровья персонала следует организовать с учетом фактора риска. Персоналу, связанному с опасными операциями, должны оказываться медицинские консультации.

4 При необходимости сведения к минимуму возможности перекрестных загрязнений следует ограничить передвижения всего персонала (включая работников, занятых контролем качества, техническим обслуживанием и уборкой) на основе принципов анализа рисков. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически моди-

фицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированными продуктами или различными организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, следует принять меры на основе принципов анализа рисков*.

Помещения и оборудование

5 Требования к чистоте производственных помещений по частицам и микроорганизмам являются частью стратегии контроля и зависят от вида активных субстанций, промежуточной и готовой продукции и технологической стадии с учетом уровня загрязнения исходных материалов и риска загрязнения готовой продукции. В программу текущего контроля следует включать методы обнаружения специфических микроорганизмов (например, организмов-хозяинов, дрожжей, плесеней, анаэробов и т. д.), определенных в соответствии с принципами анализа рисков.

6 Классификация помещений для производства и хранения, процессов и окружающей среды, должны предусматривать защиту продукции от внешних загрязнений. Предупреждение загрязнений является более предпочтительным по сравнению с обнаружением и удалением, не смотря на то, что загрязнение может быть скорее обнаружено в культуре клеток и в ходе таких процессов как ферментация. Для процессов, не являющихся закрытыми, когда продукт открыт непосредственно в окружающую среду (например, при загрузке добавок, питательной среды, буферов, газов) может быть организован контроль на месте, включая инженерный контроль и контроль окружающей среды на основе принципов анализа рисков. При этом следует принимать во внимание соответствующие разделы приложения 1 к настоящему стандарту¹ (правилам GMP), определяя каскады перепадов давления и связанные с ними методы контроля.

7 Для работы с клетками, устойчивыми к технологической среде, следует предусматривать отдельные производственные зоны. Такие выделенные зоны требуются в производствах с патогенными организмами (уровни безопасности 1 и 2 по классификации РФ).

8 Многокомпонентное производство допускается при выполнении следующих или эквивалентных условий (в зависимости от вида продукции) и принятии мер в составе эффективной стратегии предупреждения перекрестных загрязнений:

(a) Знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых других факторов (например, патогенности, возможности обнаружения, живучести, чувствительности к инактивации) в пределах того же производства;

(b) Производство многих малых серий и при различии характеристик исходных материалов. Например, в ходе разработки стратегии контроля следует учитывать состояние здоровья доноров и риск полной потери продукции при оценке возможности одновременной работы;

(c) Для предотвращения проникания живых организмов и спор в не относящиеся к работе с ними зоны или оборудование, следует определить все возможные пути перекрестных загрязнений и использовать одноразовые компоненты и инженерные решения, например, закрытые системы;

(d) Следует удалять организмы и споры до начала последующего производства других продуктов. Эти меры также относятся средства отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха;

(e) Контроль окружающей среды с учетом специфики получаемых микроорганизмов выполняется в соседних зонах в ходе производства и после завершения очистки и дезинфекции, если микроорганизмы могут быть устойчивыми к технологической среде и есть доступные методы. Следует учесть риски, исходящие от контрольных приборов (например, сенсоров частиц) в зонах с обращением с живыми и/или спорообразующими организмами;

(f) Продукция, основное и вспомогательное оборудование (например, для калибровки и аттестации) и одноразовые материалы перемещаются и удаляются из таких зон с соблюдением мер предосторожности от загрязнения других зон, другой продукции и различных технологических стадий (например, с предотвращением загрязнения инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами).

(g) Производство циклами.

9 Необходимость в специализированном (выделенном) оборудовании для завершающих операций² зависит от всех приведенных выше указанных условий и таких дополнительных факторов как специфические особенности биологических лекарственных средств и характеристики другой продукции, включая любые небιологические продукты, производимые в тех же помещениях. К другим методам контроля на завершающих стадиях могут относиться специфические последовательности добав-

* В прежней версии этого приложения в правилах GMP ЕС и в ГОСТ Р 52249–2009 формулировка была более точной: «Если подобных переходов избежать невозможно, персонал, занятый в таком производстве, должен строго выполнять требования по деконтаминации, в том числе к смене одежды и обуви, и, при необходимости, принимать душ». Замена ясных требований на общие фразы привела к утрате смысла (прим. разработчика стандарта).

¹ Приложение 1 по наименованию относится к производству стерильных лекарственных средств. Его применение на стадиях, когда низкий уровень биозагрязнений допустим и согласован, не требуется. Это приложение используется только потому, что оно дает классификацию производственных зон, включая зоны D и C.

² Получение, наполнение, упаковка.

ления, скорость смешивание, контроль времени и температуры, пределы для воздействия света, изоляция и очистка при проливе.

10 Методы и средства по изоляции (например, для охраны среды и безопасности оператора) не должны приводить к снижению качества продукции.

11 Конструкция, монтаж и техническое обслуживание кондиционеров должны сводить к минимуму риск перекрестного загрязнения между различными производственными зонами и могут, при необходимости, быть специализированными для отдельных зон. Решения по применению прямооточных систем следует принимать на основе анализа рисков.

12 Для производства стерильной продукции следует использовать помещения с избыточным давлением. Для предотвращения распространения загрязнения за пределы специальных зон, подвергаемых воздействию патогенов, в этих зонах может быть предусмотрен отрицательный перепад давления.

Боксы с отрицательным перепадом давления, используемые для работы с материалами, представляющими особый риск (например, патогенами) в асептических условиях, следует окружать зонами соответствующего типа с избыточным давлением. Эти каскады давления следует четко определить и постоянно контролировать с установкой пределов тревоги.

13 Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая используемые для отбора проб, должна исключать возможность загрязнения этих культур из внешних источников в ходе технологического процесса.

14 Конструкция первичной изоляции¹ должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственно окружающую рабочую среду, что должно подтверждаться результатами периодических испытаний.

15 Рекомендуются использовать системы «очистка на месте» (*clean in place*) и «стерилизация на месте» (*sterilize in place*). Конструкция вентиляций на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

16 Вентиляционные воздушные фильтры должны быть гидрофобными и аттестованы для эксплуатации в течение срока службы и подлежат контролю целостности через соответствующие интервалы времени на основе принципов анализа рисков.

17 Жидкие отходы, которые могут содержать патогенные микроорганизмы, должны проходить эффективную нейтрализацию или дезинфекцию с целью снижения риска перекрестных загрязнений. Следует выполнять установленные требования по сведения к минимуму риска загрязнения внешней среды с учетом биологической опасности отходов.

18 Вследствие вариативности биологических продуктов или процессов следует отмеривать или взвешивать соответствующее/критическое сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях допускается хранение небольших запасов этого сырья в производственной зоне в течение установленного времени, определенного по таким критериям как длительность производства серии или производства циклами.

Животные

19 В производстве биологических лекарственных средств используются разные виды животных, которые можно разделить на два большие группы:

(а) Живые животные, табуны, стада: примерами служат вакцины против полиомиелита (обезьяны), иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка (лошади, овцы и козы), аллергены (кошки), вакцина против бешенства (кролики, мыши и хомяки), трансгенные препараты (козы, крупный рогатый скот);

(б) Материалы животного происхождения, полученные при вскрытии трупов или от таких неприятий как скотобойня; к примерам относятся ферменты, антикоагулянты и гормоны, получаемые от скотобоен (овцы и свиньи).

Животные также могут использоваться для контроля качества либо при общих анализах, таких как контроль на пирогенность, или при анализе на специфическую эффективность, например, коклюшной вакцины (мыши), вакцины БЦЖ (морские свинки), для контроля на пирогенность (кролики).

20 Дополнительно к нормативным требованиям, касающимся трансмиссионной губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, следует контролировать другие опасные агенты (возбудители зоонозов; болезни, передаваемые животными) в соответствии с действующей программой и оформлять документально. К выполнению этой работы следует привлекать специалиста. Нужно расследовать случаи заболевания животных-доноров или животных, используемых в качестве сырья, в плане пригодности этих животных и пригодности животных, имевших контакт с больным животным, для постоянного использования (в производстве в качестве сырья и, для контроля качества и проведения испытаний), и принятые решения оформлять документально. Следует разработать порядок ретроспективного анализа, позволяющего принимать решение относительно годности биологической суб-

¹ См. основной раздел «Термины и определения» к данному стандарту.

станции или лекарственного средства, в состав которых входит или при производстве которых использовался такой материал животного происхождения в качестве сырья или исходного материала. При принятии решения могут быть учтены результаты повторных испытаний или испытаний сохраняемых образцов от прежнего взятия материала от того же животного-донора (если применимо) для установления последнего донорства, которое дало отрицательный результат. Период выведения терапевтического средства, использовавшегося для лечения животного-донора или животного-источника сырья, должен быть зарегистрирован и учитываться при принятии решения о выведении этого животного из программы на определенное время.

21 Особое внимание следует уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных-доноров или животных-источников сырья.

Следует проверять источник, помещения для содержания, организацию животноводства, контроль биологической безопасности, проведение испытаний, подстилки и корма для животных. Особые требования предъявляются содержанию животных, свободных от специфических патогенов, в соответствии нормативными документами. Должны быть определены требования к содержанию и контролю здоровья других животных (например, в здоровых стадах и табунах).

22 Для лекарственных средств, произведенных с использованием трансгенных животных, следует обеспечить прослеживаемость источника таких животных.

23 Особое внимание следует уделять выполнению требований нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в научных целях, Виварии для животных, используемых для производства и контроля качества биологических активных субстанций и лекарственных средств, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

24 Для различных видов животных следует определить, контролировать и регистрировать основные показатели. Эти показатели могут включать возраст, вес и состояние здоровья животных.

25 Следует предусмотреть обозначения животных, биологических агентов и результатов испытаний для предотвращения риска перепутывания и всех известных опасностей.

Документация

26 Может потребоваться включение в документацию на сырье и исходные материалы дополнительных данных об источнике, происхождении, цепи поставок, методах производства и контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического.

27 Для некоторых типов продукции может потребоваться специальное описание материалов, входящих в серию, в особенности клеток. Для аутологичных материалов и материалов от специально подобранных доноров продукт следует рассматривать как одну серию.

28 При использовании клеток человека или тканей доноров должна быть обеспечена полная прослеживаемость информации, начиная от сырья и исходных материалов, включая все субстанции, вступающие в контакт с клетками или тканями вплоть до подтверждения приемки продуктов в месте использования, при этом следует соблюдать конфиденциальность всех данных о лицах и здоровье. Документация, отражающая прослеживаемость, должна храниться в течение 30 лет после истечения срока годности лекарственного средства. Особое внимание следует уделять прослеживаемости данных о лекарственных средствах для специальных целей, например, в случае специально выбранного донора. Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве сырья или исходных материалов должно соответствовать установленным требованиям в плане прослеживаемости требований и уведомления о серьезных отрицательных реакциях.

Производство

29 Учитывая высокую изменчивость свойств биологических активных субстанций и лекарственных средств, следует обеспечить устойчивость процесса, снижая его вариабельность и повышая воспроизводимость на различных этапах жизненного цикла. При анализе качества продукции следует повторно рассматривать разработку процесса.

30 Поскольку условия культивирования, питательные среды и реагенты предназначенные для обеспечения роста клеток и микроорганизмов, являются асептическими (не содержащими других живых организмов), следует уделить особое внимание мерам по надежному предотвращению или сведению к минимуму нежелательного биозагрязнения и связанных с ним метаболитов и эндотоксинов. В производстве лекарственных средств на основе клеток и тканей, когда серии продукции часто являются малыми, следует установить контроль (требования и инструкции) риска перекрестных загрязнений клеточных препаратов от разных доноров с различным состоянием здоровья.

Сырье и исходные материалы

31 Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологического сырья и исходных материалов (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний

занимает длительное время, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов испытаний, но следует учесть риск использования дефектных материалов и их влияние на другие серии согласно принципам анализа рисков. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от результатов этих испытаний. Идентификацию всех исходных материалов следует выполнять исходя из требований к соответствующим стадиям производства. Дополнительные требования для биологических лекарственных средств установлены в части I и приложении 8, а для биологических активных субстанций – части II настоящего стандарта.

32 При оценке рисков загрязнения сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставки следует уделять особое внимание риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами. Следует также уделить внимание исходным материалам, вступающим в непосредственный контакт с технологическим оборудованием, и такими веществами как питательные среды, используемые для аттестации асептического наполнения, и смазочные материалы, которые также могут вступать в контакт с продуктом.

33 Исходя из того, что существуют риск внесения загрязнений на разных стадиях производства и с соответствующими последствиями для готовой продукции, следует обеспечить защиту продукции, процессов приготовления растворов, буферов и других добавок на основе приложения 1 к настоящему стандарту. Особую роль играет контроль качества сырья и исходных материалов и проведения асептических процессов, особенно для продукции, не подлежащей финишной стерилизации. Если в регистрационном досье или в протоколе клинических исследований установлены допустимый тип и уровень бионагрузки, например, на стадии получения активной субстанции, то стратегия контроля должна предусматривать, за счет чего бионагрузка не выходит за допустимый предел.

34 Если требуется стерилизация сырья и исходных материалов, ее следует выполнять термическим методом. При необходимости для инактивации биологических материалов могут использоваться и другие методы, например, радиационная стерилизация и фильтрация.

35 Могут потребоваться другие меры, например, использование антибиотиков на ранних стадиях производства, для снижения бионагрузки, связанной с живыми тканями и клетками. Следует избегать этих мер, но при необходимости их применение должно быть обосновано и они должны быть удалены на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

36 Получение от донора, закупка и контроль тканей и клеток человека, используемых в качестве сырья или исходных материалов должны выполняться в соответствии с установленными требованиями. Следует обеспечить прослеживаемость тканей и клеток человека, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, от донора до серии готового лекарственного средства. Следует предусмотреть организационные меры, регулирующие отношения между производителем и поставщиком тканей и клеток в отношении передачи информации о здоровье до, которая может стать доступной после поставки исходного материала и которая может оказать влияние на качество и безопасность лекарственного средства, получаемого из них.

(a) Их получение от донора, приобретение и контроль должны осуществляться в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации. Организации. Такие поставщики должны иметь разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти в соответствии с законодательством Российской Федерации. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

(b) при ввозе таких клеток и тканей человека из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации. Следует выполнить требования к прослеживаемости и уведомлению о серьезных отрицательных реакциях;

(c) В некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, может выполняться в организациях-поставщиках тканей. Такие технологические операции как, например, лиофильное высушивание, должны выполняться в соответствии с законодательством Российской Федерации и требуют назначения ответственного лица;

(d) Ответственное лицо в организации-поставщике тканей дает разрешение на выпуск тканей и клеток перед их отгрузкой производителю лекарственных средств, после чего применяются обычные методы контроля исходных материалов для лекарственных средств. Результаты контроля всех тканей и клеток от поставщика тканей должны быть предоставлены производителю лекарственных средств. Эта информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости начала производства до получения результатов испытаний от организации-поставщика возможна отгрузка тканей и клеток производителю лекарственных средств, который должен обеспечить защиту от перекрестных загрязнений от тканей и клеток, выпущенных ответственным лицом поставщика тканей;

(e) Транспортирование тканей и клеток человека на производственную площадку должно выполняться в соответствии с письменным соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соответствия заданным условиям хранения и транспортирования;

(f) Следует обеспечить выполнение требований к прослеживаемости, начиная от поставщика тканей к потребителю и обратно, включая материалы, вступающие в контакт с клетками и тканями;

(g) Следует заключить техническое соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, поставщиками тканей, спонсорами, держателями регистрационного досье), которые определяют задачи каждой стороны, включая ответственное лицо и уполномоченное лицо.

38 При использовании в производственных процессах клеток человека или животного в качестве следует обеспечить контроль источников, испытаний, транспортирования и хранения, включая контроль в соответствии с требованиями норм к получению от донора, закупке и контролю испытаниям, и законодательства Российской Федерации.

Система посевной культуры и банка клеток

39 Для предотвращения нежелательного изменения свойств, в результате многократных пассажей или большого числа генераций, производство биологических лекарственных субстанций и лекарственных средств, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах и в животных, должно быть основано на системе главного и рабочих вирусных посевных культур и/или банков клеток.

40 Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической лекарственной субстанцией либо готовым продуктом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

41 Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие генерации посевных культур, является частью жизненного цикла продукции и должно выполняться в условиях, соответствие которых требованиям ясно подтверждается. К этому относится контролируемая окружающая среда, обеспечивающая безопасность посевных культур и банков клеток работающих с ними персонал.

При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одной и той же зоне или при одном и том же персонале.

Необходимо документально показать прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, если могут быть применены только принципы настоящего стандарта. Эта документация должна включать также данные о компонентах, которые использовались при разработке и возможно влияют на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника до генетического развития, если применимо. Для вакцин следует применять фармакопейные требования.

42 После формирования главного и рабочих банков клеток и главного и рабочих банков посевных культур следует выполнять требования к карантину и разрешению банков к использованию. Следует дать адекватное описание и выполнять контроль загрязнений. Пригодность банков к дальнейшему использованию должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством успешных серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков следует оформлять документально, организовать хранение документации и анализ тенденций.

43 Хранение и использование посевных культур и банков клеток должно быть организовано так, чтобы свести к минимуму риск загрязнений (например, хранить в герметичных контейнерах в парах жидкого азота в герметичных контейнерах) или изменения. При хранении различных посевных культур и/или клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования следует принять меры по предотвращению перепутывания и перекрестного загрязнения с учетом инфекционной природы материалов.

44 Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их необходимо содержать при заданной температуре. Следует вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия должны быть оформлены документально.

45 Рекомендуется разделять запасы на части и хранить их отдельно во избежание полной утраты. Контроль в местах хранения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

46 Условия хранения и обращения с запасами должны определяться согласно тем же требованиям к методам и параметрам. После перемещения контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

Принципы работы

47 При периодическом внесении изменений следует учитывать их влияние, в том числе всех сторон (например, процесса) на качество, безопасность и эффективность готовой продукции.

48 Критические эксплуатационные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество продукции, должны быть определены, аттестованы (валидированы), документированы

ны и поддерживаться в соответствии с заданными требованиями.

50 Порядок контроля предметов и материалов, поступающих в производственные зоны, должен основываться на принципах анализа рисков для качества. Для асептических процессов термостойкие предметы и материалы, поступающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, по возможности, проходить обработку в проходном автоклаве или сухожаровом шкафу (туннеле). Нетермостойкие предметы и материалы должны поступать через воздушные шлюзы с блокировкой дверей* и проходить эффективную обработку (дезинфекцию) поверхностей. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что число слоев обертки (упаковки) соответствует числу стадий при поступлении в чистую зону, причем они перемещаются в чистую зону через воздушные шлюзы с обработкой (дезинфекцией) поверхностей.

51 Следует подтвердить ростовые свойства питательных сред в соответствии с показателями назначения. Питательные среды должны, по возможности, проходить стерилизацию на месте. Следует предусматривать, если это возможно, стерилизующие фильтры в системах подачи газов, сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам.

52 Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них следует проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения загрязнений. При внесении добавок или отборе проб следует контролировать правильность подсоединения сосудов.

53 При необходимости может выполняться непрерывный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в протоколы серий. При непрерывном культивировании следует выполнять специальные требования к контролю качества исходя из вида процесса.

54 Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут приводить к образованию аэрозолей, поэтому для сведения к минимуму перекрестных загрязнений их следует проводить в изолированных зонах.

55 При случайной утечке, в особенности живых организмов, следует принять неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы организмов следует предусмотреть аттестованные методы дезинфекции (стерилизации). При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть аттестована только для одного штамма-представителя, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему методу дезинфекции (стерилизации).

56 При явном наличии загрязнений, например, при проливах или следах аэрозолей или наличии потенциально опасных организмов, следует дезинфицировать материалы (в т. ч. для ведения документации), которые используются в производстве и при контроле, или применять другие носители информации.

57 При инактивации или удалении вирусов в ходе производства следует избегать риска повторного загрязнения обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

58 Для продуктов, инактивируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс должен гарантировать полную инактивацию живых микроорганизмов. В дополнение к тщательному смешиванию культуры и инактивирующего агента следует обращать внимание на контакт с живой культурой всех поверхностей, вступающие в контакт с продуктом, и, при необходимости, на передачу в другой сосуд.

59 При применении хроматографических методов используются разные виды оборудования. При разработке порядка контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования в случае производства циклами или многономенклатурного производства следует применять принципы анализа рисков для качества. Не рекомендуется использование одних и тех же матриц на разных технологических стадиях. Следует установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

60 Работа с облученными оборудованием и материалами рассмотрена в приложении 12 к настоящему стандарту.

61 Следует предусмотреть меры, обеспечивающие целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, если готовая или промежуточная продукция представляет собой особый риск, и утвердить инструкции по действиям в случае утечек или проливов. Для операций наполнения и упаковки следует иметь инструкции по соблюдению требований к нахождению продукции в заданных пределах параметров (например, к времени и (или) температуре).

62 Работа с флаконами, содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать загрязнения другой продукции или проникания живых агентов в производственную или внешнюю среду. Следует учитывать жизнеспособность таких организмов и их биологическую классификацию, исходя из фактора риска.

63 Следует выполнять меры предосторожности при изготовлении, печати, хранении и использовании этикеток, включая специальные тексты, помещаемые на первичной и наружной упаковке

* Допускается ограничиваться сигнализацией одновременного положения дверей в открытом состоянии, если блокировка представляет угрозу для безопасности персонала (прим. разработчика стандарта).

Правила GMP ЕС 2019

продуктов, специфических для пациента.

Для аутологичных препаратов следует указывать уникальный идентификатор пациента и надпись «только для аутологичного применения» на наружной упаковке, или, в случае ее отсутствия – на первичной упаковке.

64 При использовании сверхнизких температур хранения следует подтвердить устойчивость маркировки к таким температурам

65 Если данные о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющие значение для качества продукции, становятся доступной после закупки, это должно учитываться в инструкции по отзыву продукции.

Контроль качества

66 Внутрипроизводственный контроль играет более важную роль в обеспечении неизменности качества биологических активных субстанций и лекарственных средств, чем для обычной продукции. . Внутрипроизводственный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готовой продукции.

67 Если промежуточная продукция может храниться в течение длительного времени (дни, недели или более), то следует рассмотреть возможность включения в текущую программу испытания стабильности серий готовой продукции, которые произведены из промежуточной продукции с максимальным периодом хранения в процессе производства.

68 Некоторые типы клеток (например, аутологичных клеток) могут быть доступны в ограниченных количествах и для них может быть изменен порядок испытаний и хранения контрольных образцов документальным оформлением, если это допускается регистрационным свидетельством.

69 Для продукции на основе клеток испытания на стерильность следует проводить на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, чтобы получить доказательства отсутствия загрязнения бактериями и грибами, и иметь возможность обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (если применимо).

70 Для биологических лекарственных средств с малым сроком годности (определяемым в настоящем Приложении как срок до 14 дней) и необходимости выпуска серии до завершения всех видов контроля качества (например, испытаний на стерильность), следует ввести специальный порядок контроля.

Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного средства и технологического процесса и должен учитывать контроль и характерные свойства сырья и исходных материалов.

Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Следует проводить непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества, включая ведение документации, позволяющей оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за короткого срока годности. Подтверждение соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

(а) оценка ответственным лицом записей, протоколов производства серии, и результатов текущего контроля производственной среды (если применимо), которые должны включать охватывать условия производства, все отклонения от обычного порядка и имеющиеся аналитические результаты для первичной оценки уполномоченным лицом;

(б) оценка всех результатов аналитического контроля и другой доступной информации для принятия уполномоченным лицом окончательного решения. Следует иметь и инструкцию на случай отклонения результатов от спецификаций (включая взаимодействие клиническим персоналом). Такие случаи должны быть полностью расследованы и разработаны предупреждающие и корректирующие меры против их повторения.

Часть В. Специальное руководство по отдельным вилам продукции

В1. Продукция животного происхождения

Настоящее руководство распространяется на материалы животного происхождения, в том числе материалы, полученные из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, следует организовать контроль на основе принципов анализа рисков. При этом необходимо учитывать требования Государственной фармакопеи Российской Федерации, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Следует вести документацию, позволяющую проследить цепь поставок, с достаточно подробным описанием роли каждого участника цепи поставок и схему поставок.

1 Следует иметь программы контроля опасных для человека болезней животных (ветеринарно-го освидетельствования). При оценке факторов риска и сведении их к минимуму учитываются данные от заслуживающих доверие источников о распространении заболевания на территории страны. Такая оценка проводится организациями, к которым относится Всемирная организация по охране здоровья животных (Международное Эпизоотическое Бюро – МЭБ). Это должно сопровождаться данными о контроле здоровья и программах контроля на национальном и местном уровнях, включая контроль источников (например, ферм или загонов для скота), из которых получены животные, и контроль при транспортировании животных на скотобойню.

2 Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Следует учитывать сведения от уполномоченного федерального органа исполнительной власти, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации и (или) других стран, из которых сырье импортируется в Российскую Федерацию.

3 Меры по контролю сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать элементы системы качества для обеспечения требуемой подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности. Эти меры могут быть заимствованы из источников, не относящихся к данному стандарту, но они должны обеспечить эквивалентный уровень контроля.

4 Следует предусмотреть меры по контролю сырья или исходных материалов, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество материалов, или, по меньшей мере, содержать информацию о таких мерах при движении материалов по цепи производства и поставки. К этому относится движение материалов от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Следует подробно оформлять проведение этого процесса, обеспечивая прослеживаемость, и регистрировать любые нарушения с их расследованием и принятием мер.

5 Следует регулярно проводить оценку поставщиков сырья и исходных материалов с подтверждением выполнения требований к их контролю на разных стадиях производства. Следует детально анализировать отклонения с учетом их значимости с полным документальным оформлением. Должна быть также предусмотрена система внесения корректирующих и предупреждающих действий.

В2. Препараты от аллергии

Исходные материалы могут быть получены методом извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантных ДНК.

1 Следует дать достаточно подробное описание источника для обеспечения надежности поставок, включая, например, общепринятое и научное название, происхождение, природу, допустимые пределы загрязнений и метод получения. Материалы животного происхождения должны быть получены от здоровых животных. Следует организовать биологический контроль колоний (например, клеток, животных), используемых для экстракции аллергенов. Препараты от аллергии должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

2 Следует дать подробное описание и провести аттестацию (валидацию) стадий технологического процесса, включая предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию.

3 Следует давать описание процессов модификации, используемых в производстве модифицированных экстрактов аллергенов (например, алергоидов, конъюгатов). Следует давать описание и контролировать промежуточные продукты, получаемые в технологическом процессе.

4 Смеси экстрактов аллергенов должны быть приготовлены из отдельных экстрактов исходных материалов, полученных из одного источника. Каждый отдельный экстракт должен рассматриваться как отдельная активная субстанция.

В3. Продукция на основе иммунных сывороток животных

1 Следует уделять особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия посторонних включений. Подготовка материалов для иммунизации животных (например, антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизаторов) и их до иммунизации должно выполняться в соответствии с документацией.

2 Порядок иммунизации, исследований и отбора крови должен соответствовать регистрационному досье.

3 Условия при приготовлении субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab или F(ab')₂) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать аттестованным (валидированным) и утвержденным параметрам. Если такие энзимы состоят из нескольких компонентов, то следует обеспечить их стабильность.

В4. Вакцины

1 При использовании яиц следует обеспечить здоровье всех стай, которые служат для их получения (стай, свободных от специфических патогенов, и здоровых стай).

2 Следует проводить аттестацию (валидацию) целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

3 Не допускается открывание сосудов, содержащих инактивированные продукты, или отбор проб из них в зонах, где находятся живые биологические агенты.

4 Последовательность прибавления активных компонентов, адъювантов и вспомогательных веществ в процессе производства промежуточного или готового продукта должна соответствовать технологическим инструкциям.

5 Следует обеспечить необходимые меры изоляции при использовании для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы). Разрешения на проведение мероприятий должно быть получено от компетентного органа. Разрешительная документация должна быть в наличии на случай проверки.

В5. Рекомбинантные продукты

1 Следует выполнять требования, предъявляемые к условиям для роста клеток, синтезу белков и процессам очистки в пределах заданных параметров для обеспечения постоянства свойств продукции и соответствия допустимым пределам для примесей, причем эти требования должны учитывать возможности процесса находиться в указанных пределах. Для типа клеток, используемых в производстве, могут потребоваться более жесткие меры для гарантии отсутствия вирусов.

2 Процессы очистки от нежелательных белков клеток хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, следует проводиться в рамках заданных и подтвержденных пределов.

В6. Моноклональные антитела

1 Моноклональные антитела могут быть произведены из гибридов мышей или человека с помощью технологий рекомбинантных ДНК. Для обеспечения безопасности и качества продукции следует контролировать исходные клетки (в том числе, питающие клетки, если применяются) и исходные материалы, используемые для создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные операции проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться доказательству отсутствия вирусов. Для доказательства пригодности лекарственных средств, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

2 Следует контролировать соответствие заданным значениям параметров на промежуточной и завершающей стадиях технологического процесса.

3 Условия производства при приготовлении суб-фрагментов антител (например, Fab, F(ab')₂, scFv) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать заданным параметрам.

В7. Лекарственные препараты трансгенных животных

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более сложным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Поэтому к подтверждению неизменности свойств продукции от серии к серии предъявляются повышенные требования.

1 Для производства биологических лекарственных средств могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться получение и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть предусмотрены дублирующие меры на случай утраты первичного идентифицирующего маркера.

2 Условия содержания и ухода за животными должны обеспечивать наименьший возможный контакт животных с патогенными организмами и зоонозами. Следует предусмотреть необходимые меры по защите окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые отклонения и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные средства, применявшиеся для лечения животных, не приведут к загрязнению выпускаемого лекарственного средства.

3 Родословная от животного-основателя до животных, используемых для производства, должна быть оформлена документально. Запрещается смешивание материалов, полученных от разных трансгенных линий животных, поскольку они происходят от разных животных-основателей.

4 Условия, при которых происходит получение материалов, должны соответствовать регистрационному досье и протокола клинических исследований. График получения материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства продукции, должны соответствовать утвержденной документации и заданным параметрам.

В8. Продукция из трансгенных растений

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более сложным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Поэтому подтверждению неизменности свойств продукции от серии к серии предъявляются повышенные требования.

1 Для предотвращения загрязнения главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут потребоваться дополнительные меры по сравнению с разделом А. Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

2 Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений растения должны иметь четкую и уникальную маркировку. Следует контролировать основные показатели, включая состояние здоровья растений данной культуры, с определенной периодичностью на протяжении периода выращивания для обеспечения их постоянства для разных посевов.

3 Следует предусмотреть меры предосторожности для защиты культур. По возможности нужно свести к минимуму микробиологическое загрязнение и перекрестные загрязнения растениями другого вида. Следует принять меры по предотвращению загрязнения продукции такими веществами, как пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа контроля с внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые отклонения и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производстве.

4 Следует четко определить условия, при которых растения могут быть исключены из производственного процесса. Необходимо установить пределы пригодности материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Следует подтвердить соответствие результатов заданным пределам.

5 Следует регистрировать параметры окружающей среды (температура, выпадение осадков), которые могут оказать влияние на показатели качества лекарственного препарата и на выход рекомбинантного белка в производстве, начиная от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

Термины и определения к приложению 2

Ниже приводятся только термины, используемые в приложении 2 и требующие пояснения. Для терминов, определения которым даны в нормативных правовых документах или в других источниках даны ссылки. В дополнение к этим терминам, используются общие термины по GMP данного стандарта, если не указано иное.

Активная субстанция (active substance): См. раздел 20 части II.

Стимулятор (adjuvant): химическое и биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген.

Аллергоид (allergoid): химически модифицированный аллерген, снижающий реактивность на общий иммуноглобулин E (IgE).

Антиген (antigen): вещество (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки тканей) способное вызвать реакцию иммунной системы.

Антитело (antibody): белковое соединение, вырабатываемое В-лимфоцитами, которые связываются с определенными антигенами. Антитела могут быть разделены на два основных типа в зависимости от существенных различий в методе производства.

Моноклональные антитела (monoclonal antibodies – MAbs): однородная популяция антител, полученная из одного клона лимфоцитов или по рекомбинантной технологии и которая связывается с одним эпитопом (антигенной детерминантой).

Поликлональные антитела (polyclonal antibodies): антитела, получаемые из разных клонов лимфоцитов, вырабатываемые в человеке и животных в ответ на эпитопы на большинстве чужеродных молекул.

Зона (area): Определенный комплекс помещений в здании, относящихся к производству одного продукта или разных продуктов, который обслуживается одним кондиционером.

Бионагрузка (bioburden): количество и тип (например, недопустимые или допустимые) микроорганизмов, находящихся в сырье, среде, биологическом веществе, промежуточной или готовой продукции. Рассматривается как загрязнение, если их количество и/или вид выходит за установлен-

ные пределы.

Биологическое лекарственное средство (biological medicinal product): лекарственное средство с активной субстанцией биологического происхождения.

Уровень биобезопасности* (biosafety level – BSL): Условия изоляции, требуемые для безопасного обращения с организмами, имеющими степени опасности от BSL1 (низкий риск, заболевание человека маловероятно) до BSL4 (высший риск, вызывает серьезную болезнь, распространение которой вероятно и против которой отсутствуют профилактические меры и лечение).

Производство циклами (campaign manufacture): Производство серий одного и того же продукта в последовательном порядке в течение заданного периода времени в четком соответствии с принятыми мерами контроля до перехода к производству другого продукта. Разные продукты не должны производиться одновременно, но могут производиться на одном оборудовании

Банк клеток (cell bank): совокупность контейнеров, содержание которых однородно по составу и которые хранятся при определенных условиях. Каждый контейнер содержит аликвоту (часть) одной культуры клеток.

Клеточный запас (cell stock): первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, подлежащие разделению на аликвоты (части) и использования в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток.

Закрытая система (closed system): Система, в которой субстанция лекарственного средства и продукт не оказывается открытым в непосредственно окружающую ее среду помещения в ходе производства.

Использование условий изоляции (contained use): деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом с применением мер по изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и охраны окружающей среды.

Преднамеренный выброс (deliberate release): преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды.

Вспомогательное вещество (excipient): вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства лекарственных средств, не являющиеся активными субстанциями.

Вне живого организма, ex-vivo (ex-vivo): процесс, происходящий на тканях или клетках вне живого организма и возвратом их в живое тело.

Питающие клетки (feeder cells): клетки, используемые при совместном культивировании для поддержания плюрипотентных стволовых клеток. Для культуры стволовых клеток эмбриона человека типичные питающие слои включают фибробласты эмбрионов мышей (MEFs) или фибробласты эмбрионов человека, которые были обработаны для предотвращения деления.

Ген (gene): последовательность ДНК, содержащая коды для одного или более белков.

Генетически модифицированный организм, ГМО (genetically modified organism – GMO): любой организм, за исключением организма человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что достичь такого изменения в результате естественного скрещивания и (или) естественной рекомбинации невозможно.

Гаптен, неполноценный антиген (hapten): молекула с низкой молекулярной массой, которая сама не являющаяся антигеном, если она не конъюгирована (не сопряжена) с «молекулой-носителем».

Гибридома (hybridoma): «бессмертная» (способная делиться большое количество раз) линия клеток, которые выделяют желаемые (моноклональные) антитела, и обычно получаемая искусственным слиянием В-лимфоцитов с клетками опухоли.

Промежуточный продукт (intermediate product): Частично обработанный материал, который должен пройти дальнейшие стадии производства, прежде чем он станет нерасфасованным готовым продуктом.

Внутри живого организма, in-vivo (in-vivo): процессы, проходящие внутри живого организма.

Ретроспективный анализ (look-back): документально оформленные действия по прослеживанию субстанций биологических лекарственных средств и продукции, качество которых может быть ухудшено при использовании или введении материалов животного или человеческого происхождения, если контроль качества при выпуске таких материалов выявил загрязнения или если очевидно несоответствие у животных или человека, от которых эти материалы получены.

* Перевод определения термина «уровень безопасности» дан по оригиналу правил GMP ЕС. Действующая в России классификация микроорганизмов по степени опасности зеркально противоположна применяемой в мире и в Европе классификации, т. е. в России микроорганизмы с высшим риском относятся к группе 1, а с низким – к группе 4, что вызывает системную путаницу (прим. разработчика стандарта).

Главный банк клеток (master cell bank – MCB): Аликвота (часть) одной культуры клеток, приготовленной, как правило, из выбранного клеточного клона при определенных условиях, распределенная по разным контейнерам и хранящаяся при определенных условиях. Используется для получения всех рабочих банков клеток.

Главный вирусный посев (master virus seed – MVS): указанный выше банк, но относящийся к вирусам.

Главный трансгенный банк (master transgenic bank) – указанный выше банк, но относящийся к трансгенным растениям или животным.

Чистая культура (monosepsis (axenic)): Культура, содержащая единственный микроорганизм, не загрязненная любыми другими организмами.

Многономенклатурное производство (multi-product facility): производство, которое выпускает последовательно или циклами разные биологические субстанции лекарственных средств и продукты и внутри которого комплекс оборудования может быть или может не быть специализирован для производства определенной субстанции или продукта.

Плазмида (plasmid): часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенная от клеточных хромосом. Может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса ее ДНК в другую клетку.

Сырье (raw materials): материалы, но проходившие переработку.

Ответственное лицо (responsible person): специально назначенное лицо в организации по производству биологических активных субстанций и лекарственных препаратов, которое несет ответственность за:

- обеспечение того, что биологический материал (в том числе клетки и (или) ткани человека) получен, проверен, использован в процессе производства лекарственного средства включая контроль качества готового продукта, а также хранился и был отпущен в соответствии с законодательством Российской Федерации;

- предоставление уполномоченным федеральным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

- выполнение в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, всех требований законодательства Российской Федерации.

Подложка (seaffold): средство поддержки, доставки или матрица, которые могут создать основу или способствовать миграции, связыванию и транспортированию клеток и/или биологически активных молекул.

Соматические клетки (somatic cells): клетки, не относящиеся к репродуктивным (зародышевым), которые составляют тело человека или животного. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животного) соматическими живыми клетками, с которыми проводились действия или которые были изменены *ex vivo*, и затем введены человеку для получения терапевтического, диагностического и или профилактического эффекта.

Не содержащий специфических патогенов (specific pathogen free – SPF): материал животного происхождения (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), используемый для производства или контроля качества биологических лекарственных средств, получаемый от групп животных (например, стада или табунов), которые не содержат специфических патогенных микроорганизмов. Такие стада или табуны содержатся отдельно в одной среде и не имеют контакта с группами не SPF животных.

Исходные материалы (Starting materials): любые материалы, из которых лекарственное средство или активная субстанция производится или экстрагируется, за исключением упаковочных материалов. Для биологических лекарственных средств исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

Трансгенный (transgenic): организм, который содержит чужеродный ген в качестве своего нормального компонента для воспроизведения биологических фармацевтических материалов.

Рабочий банк клеток (working cell bank): Однородная культура микроорганизмов или клеток, отобранная из главного банка клеток и помещенная одинаковым образом в контейнеры, которые хранятся в условиях, обеспечивающих стабильность, и для использования в производстве.

Рабочие вирусные посевы (working virus seed – WVS) соответствуют данному определению, но в отношении вирусов.

Рабочий трансгенный банк (working transgenic bank) соответствуют данному определению, но в отношении трансгенных растений или вирусов.

Зооноз (zoonosis): Болезнь животного, которая может быть передана человеку.