

Приложение 5

Производство иммунных лекарственных средств для животных

Общие положения

Производство иммунных лекарственных средств для животных имеет ряд особенностей, которые следует принимать во внимание при организации системы обеспечения качества.

Из-за большого количества видов животных и сопутствующих патогенных микроорганизмов спектр продукции, производимой на предприятии, может быть очень широким при небольшом объеме производства. В связи с этим производство обычно организуется по принципу отдельных циклов. Более того, ввиду особенностей этого производства (стадии культивирования, отсутствие финишной стерилизации и т. п.) необходима тщательная защита продукции от прямого и перекрестного загрязнений. Большое внимание следует уделять защите окружающей среды, особенно при использовании патогенных или экзотических микроорганизмов. При использовании микроорганизмов, патогенных для человека, особенно тщательно следует защищать работающий персонал.

С учетом этих факторов, а также нестабильности свойств, характерной для иммунных препаратов, и относительно низкой эффективности проводимых испытаний (в частности, при контроле качества готовой продукции), система обеспечения качества приобретает особенно важное значение. При производстве иммунных лекарственных средств для животных особую роль играет постоянный контроль за соблюдением всех требований, изложенных в части I настоящего стандарта и данном приложении. Следует проводить непрерывную оценку данных, получаемых в ходе контроля различных аспектов производства (оборудование, помещения, продукция и т. п.) на соответствие требованиям настоящего стандарта. Решения и действия, предпринятые на основании этой оценки, должны быть оформлены документально.

Персонал

1 Все сотрудники (включая персонал, занимающийся очисткой и обслуживанием), работающие в зонах производства иммунной продукции, должны пройти обучение по личной гигиене и микробиологии и дополнительное обучение в соответствии со спецификой производимой продукции.

2 Лица, ответственные за производство и контроль качества, должны иметь базовую подготовку по следующим предметам (всем или некоторым): бактериологии, биологии, биометрии, химии, иммунологии, медицине паразитологии, фармации, фармакологии, вирусологии и ветеринарии, а также необходимые знания по защите окружающей среды.

3 Персонал должен быть защищен от возможного заражения микроорганизмами, используемыми в производстве. При использовании микроорганизмов, известных как возбудители болезней человека, необходимо принимать особые меры по защите персонала, работающего с этими микроорганизмами или экспериментальными животными.

В случае необходимости персоналу должны быть сделаны прививки соответствующими вакцинами, и он должен проходить медицинское обследование.

4 Необходимо принимать соответствующие меры против переноса микроорганизмов людьми за пределы производственной зоны. В зависимости от вида микроорганизмов к таким мерам относятся полное переодевание и обязательное принятие душа перед выходом из производственной зоны.

5 При производстве иммунной продукции особую важность представляет риск прямого и перекрестного загрязнений, вызываемых персоналом.

Для предотвращения прямого загрязнения, вызываемого персоналом, предусматривается выполнение ряда мер и инструкций, включающих в себя использование защитной одежды на различных стадиях технологического процесса.

Для предотвращения перекрестного загрязнения персонал не должен перемещаться из одной зоны в другую без соблюдения правил, исключающих риск переноса загрязнения. Эти правила должны быть изложены в инструкции. В течение рабочего времени персонал не должен переходить из зон, где возможно загрязнение живыми микроорганизмами или содержатся животные, в помещения, где работают с другими продуктами или микроорганизмами. Если таких перемещений избежать невозможно, персонал, занятый в таком производстве, должен следовать четко установленным методикам деконтаминации, в т. ч. выполнять смену одежды, обуви, и, по мере необходимости, принимать душ.

Принято считать, что персонал не сталкивается с риском загрязнения при входе в изолированную зону для проверки культур, находящихся в герметически закрытых контейнерах, поверхность которых прошла деконтаминацию, если в этой зоне в течение последних 12 ч не велись работы с открытыми микроорганизмами (за исключением работы с экзотическими микроорганизмами).

Помещения

6 При проектировании помещений должна быть предусмотрена защита как продукции, так и окружающей среды. Это может быть достигнуто за счет использования изолированных, чистых, чистых/изолированных или контролируемых зон.

7 Операции с живыми микроорганизмами должны проводиться в изолированных зонах. Уровень изоляции должен зависеть от патогенности микроорганизмов и от того, были ли они классифицированы как экзотические.

8 Операции с инактивированными микроорганизмами следует проводить в чистых зонах. Чистые зоны следует также использовать при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов, и в некоторых случаях при работе со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию.

9 Операции с открытыми продуктами или компонентами первичной упаковки, которые не подлежат дальнейшей стерилизации, следует проводить в боксе (установке) с однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха (зона А), находящемся в зоне В.

10 Если производство иммунных лекарственных средств для животных находится в том же здании, то другие операции с живыми микроорганизмами (контроль качества, исследование и диагностика и т.п.) должны выполняться в отдельных изолированных помещениях. Степень изоляции зависит от патогенности данного вида микроорганизмов и от того, был ли он классифицирован как экзотический. При выполнении диагностических операций существует риск загрязнения высокопатогенными микроорганизмами. Уровень изоляции должен соответствовать всем вышеперечисленным рискам. Изоляция может потребоваться также в случаях, когда контроль качества и другие операции проводятся в зданиях, расположенных вблизи производственных зданий.

11 Изолированные помещения должны быть легко дезинфицируемыми. При проектировании этих помещений следует предусматривать:

а) отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу;

б) наличие вентиляции с обеспечением отрицательного перепада давления (разрежения). Воздух должен удаляться через HEPA-фильтры. Не допускается рециркуляция воздуха в ту же зону, за исключением случаев его дополнительной очистки HEPA-фильтрами (обычно это условие выполняется при прохождении рециркулирующего воздуха через приточные HEPA-фильтры, которые используются для этой зоны). Поступление воздуха из одной зоны в другую допускается в том случае, если вытяжной воздух проходит через два последовательно установленных HEPA-фильтра. При этом должны быть предусмотрены непрерывный контроль целостности первого фильтра и средства безопасного удаления вытяжного воздуха в случае повреждения этого фильтра;

в) воздух, выходящий из производственных зон, в которых проводится работа с экзотическими микроорганизмами, должен проходить через два последовательно установленных HEPA-фильтра. При этом рециркуляция воздуха между производственными зонами не допускается;

г) наличие системы сбора и дезинфекции жидких отходов, включая контаминированный конденсат из стерилизаторов, биореакторов и т. п. Твердые отходы, в т. ч. трупы животных, следует дезинфицировать, стерилизовать или сжигать. Контаминированные фильтры необходимо удалять безопасным способом;

д) комнаты для переодевания следует проектировать и использовать как воздушные шлюзы и оборудовать, при необходимости, умывальниками и душевыми кабинами. Схема перепада давления воздуха должна предотвращать движение воздуха между рабочей зоной и окружающей средой, а также риск загрязнения одежды, используемой вне рабочей зоны;

е) для перемещения оборудования должна быть предусмотрена система воздушных шлюзов, конструкция которой должна предотвращать движение загрязненного воздуха рабочей зоны во внешнюю среду и риск загрязнения оборудования внутри шлюза. Размер шлюза должен позволять проводить эффективную деконтаминацию поверхности перемещаемых материалов. Рекомендуется устанавливать на двери шлюза таймер, позволяющий контролировать время, достаточное для проведения эффективной деконтаминации;

ж) во многих случаях для безопасного удаления отходов и подачи стерильных предметов необходимо использовать проходной автоклав с двумя дверями.

12 Воздушные шлюзы для передачи материалов и комнаты для переодевания следует оборудовать блокирующими устройствами, препятствующими одновременному открыванию более одной двери. В комнаты для переодевания следует подавать очищенный воздух того же качества, что и для производственных зон. Они должны быть оборудованы системами удаления воздуха, обеспечивающими воздухообмен, независимый от производственных зон. Воздушные шлюзы для передачи материалов должны, как правило, вентилироваться таким же образом, однако допускается применять не вентилируемые шлюзы или шлюзы, оборудованные только приточными системами.

13 Стадии технологического процесса, при которых может произойти загрязнение продукции (хранение клеток, подготовка сред, культивирование вирусов и т. п.), должны выполняться в отдельных зонах. Особая предосторожность требуется при работе с животными и продуктами животного

происхождения.

14 Операции с микроорганизмами, проявляющими высокую устойчивость к дезинфекции (например, спорообразующие бактерии), до их инактивации следует выполнять в изолированных зонах, специально предназначенных для проведения таких операций.

15 В производственной зоне следует одновременно проводить работы только с микроорганизмами одного вида, за исключением процессов смешивания и последующего наполнения.

16 Следует предусматривать возможность проведения дезинфекции производственных зон в промежутках между производственными циклами с использованием аттестованных методов.

17 Допускается производство микроорганизмов в контролируемых зонах при условии, что оно осуществляется в полностью закрытом и стерилизуемом тепловым методом оборудовании, а все соединения после завершения работы и перед разборкой также подвергаются тепловой стерилизации. Допускается сборка соединений под локальным однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха при условии, что их количество ограничено, используются соответствующие асептические методы и отсутствует опасность утечки. Параметры процесса стерилизации, используемого перед разборкой соединений, должны пройти аттестацию (испытания) для всех используемых микроорганизмов. В пределах одной зоны разные продукты могут быть загружены в разные биореакторы только при отсутствии риска случайного перекрестного загрязнения. Работа с микроорганизмами, к которым предъявляются особые требования изоляции, должна выполняться только в специально выделенных зонах.

18 В помещениях для содержания животных, предназначенных для использования (или используемых) в производстве, следует поддерживать режим изолированной и/или чистой зоны и отделять их от помещений для содержания других животных. Помещения, где содержатся животные, используемые для контроля качества продукции (в т. ч. и с применением патогенных микроорганизмов), должны быть изолированы.

19 Доступ в производственные зоны может иметь только персонал, имеющий на это разрешение. Режим доступа в производственные зоны должен быть установлен в специальной инструкции.

20 Техническая документация предприятия должна содержать необходимые данные о производственных помещениях.

Эти данные должны включать в себя планы помещений, их экспликацию, пояснительную записку и другие материалы, входящие в проект производства, позволяющие установить назначение и условия использования всех помещений, а также виды биологических агентов, с которыми проводится работа. Потоки людей и продукции также должны быть четко обозначены. Необходимо указать виды животных, содержащихся в вивариях или других помещениях, а также виды работ, выполняемых вблизи производственного участка.

Документация на изолированные и/или чистые зоны должна содержать принципиальную схему вентиляции с указанием мест притока и вытяжки воздуха, фильтров и их спецификаций, кратностей воздухообмена и перепадов давления. Следует указать, между какими помещениями предусмотрен контроль перепада давления с помощью датчиков (индикаторов).

Оборудование

21 Конструкция и монтаж оборудования должны соответствовать специфическим требованиям для каждого вида продукции.

Перед вводом в эксплуатацию оборудования его следует аттестовать, а затем организовать его техническое обслуживание и проведение повторной аттестации.

22 Оборудование должно обеспечивать удовлетворительную первичную изоляцию биологических агентов. Конструкция и монтаж оборудования должны, при необходимости, обеспечивать его легкую и эффективную деконтаминацию и/или стерилизацию.

23 Конструкция и монтаж закрытого оборудования, используемого для первичной изоляции биологических агентов, должны предусматривать предотвращение утечек или формирование капель и аэрозолей.

Вводы и выводы газов должны быть защищены так, чтобы обеспечивать нужную степень изоляции, например, путем использования стерилизующих гидрофобных фильтров.

Для подачи или удаления материалов следует использовать стерилизуемую закрытую систему либо условия ламинарного потока воздуха.

24 Перед использованием оборудование следует стерилизовать предпочтительно сухим паром под давлением. Другие методы применимы в том случае, если оборудование не допускает стерилизацию паром. Важно не пропустить при обработке такие виды оборудования, как центрифуги и водяные бани.

Оборудование, используемое для очистки, разделения или концентрирования, должно, как минимум, стерилизоваться или дезинфицироваться при переходе от одного вида продукта к другому. Необходимо исследовать влияние методов стерилизации на эффективность и аттестационный статус оборудования с целью определения срока его эксплуатации.

Правила GMP EC 2019

Все методы стерилизации должны быть аттестованы.

25 Конструкция оборудования должна исключать возможность перепутывания различных организмов или продуктов. Трубопроводы, клапаны и фильтры должны маркироваться в соответствии с их назначением.

Для упаковок с инфекционными и неинфекционными материалами, а также, как правило, для различных организмов и клеток следует использовать отдельные инкубаторы. Содержание в одном инкубаторе более одного типа организмов или типа клеток допускается только в случае принятия необходимых мер по герметизации, поверхностной деконтаминации и разделению упаковок. Сосуды с культурами должны быть промаркированы индивидуально. Очистка и дезинфекция этих сосудов и инкубаторов могут быть затруднены и требовать особого внимания.

Конструкция и порядок эксплуатации оборудования, используемого для хранения биологических агентов или продуктов, должны исключать любое возможное перепутывание.

Все хранящиеся образцы должны иметь четкую и однозначную маркировку и находиться в контейнерах, защищенных от утечки. Резервные посевные культуры клеток и организмов должны храниться в специально предназначенном оборудовании.

26 Некоторые виды оборудования (например, оборудование, требующее контроля температуры) должны быть оснащены регистрирующими устройствами и/или системами сигнализации. Во избежание отказов, совместно с анализом регистрируемых данных, следует организовать систему профилактического обслуживания.

27 Загрузка лиофильных сушильных установок должна происходить в чистой/изолированной зоне. Операции по разгрузке лиофильной сушильной установки приводят к загрязнению окружающей среды. В связи с этим при использовании лиофильных сушильных установок, открывающихся с одной стороны, чистое помещение должно пройти деконтаминацию до перемещения в эту зону другой серии продукции, за исключением серий с одинаковыми организмами. Двусторонние лиофильные сушильные установки должны стерилизоваться после каждого цикла производства, если только они не открываются в чистую зону.

Стерилизация лиофильных сушильных установок должна проводиться в соответствии с пунктом 24 данного приложения. В случае организации работ по принципу отдельных циклов производства их следует стерилизовать, по крайней мере, после каждого цикла.

Животные и помещения для их содержания (виварии)

28 Общие требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину приведены в соответствующей нормативной документации.

29 Виварии должны быть изолированы от других производственных помещений. Их проекты должны быть выполнены с соблюдением необходимых требований.

30 Санитарное состояние животных, используемых в производстве, необходимо оценивать, контролировать и регистрировать. Правила обращения с некоторыми видами животных приведены в специальных руководствах.

31 Животные, биологические агенты и проводимые испытания должны быть четко маркированы (документированы) в соответствии с установленной системой во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей.

Дезинфекция. Уничтожение отходов

32 Дезинфекция и/или уничтожение твердых и жидких отходов могут иметь особенно важное значение при производстве иммунной продукции. В связи с этим необходим тщательный подход к методам и оборудованию, используемым для предотвращения загрязнения окружающей среды, а также к их аттестации (испытаниям).

Производство

33 Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунных лекарственных средств для животных и характера биологических процессов особое внимание следует уделять строгому соблюдению аттестованных методов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению внутрипроизводственного контроля. Особое внимание следует обратить на исходные материалы, среды культивирования и посевной материал.

Исходные материалы

34 Требования к исходным материалам должны быть четко определены в документально оформленных спецификациях. Спецификации должны содержать данные о поставщике, методе производства, его месте расположения и видах животных, из которых извлекаются эти исходные материалы, а также способы их контроля. Особенную роль играют микробиологические методы контроля.

35 Результаты испытаний исходных материалов должны соответствовать спецификациям. Если проведение испытаний занимает много времени (например, яйца (эмбрионы) безлейкозных линий птиц), может возникнуть необходимость обработки исходных материалов до получения результатов аналитических испытаний. В этих случаях получение разрешения на реализацию готовой продукции зависит от положительных результатов испытания исходных материалов.

36 Особое внимание следует уделять данным о системе обеспечения качества, принятой у поставщика, об оценке пригодности источников материалов и требуемых для обеспечения качества тестах.

37 Там, где это возможно, следует стерилизовать исходные материалы тепловым методом. Допускается использовать и другие аттестованные методы, например, ионизирующее излучение.

Среды

38 Способность сред поддерживать необходимый рост клеток должна быть заранее подтверждена соответствующим образом.

39 Предпочтительно, чтобы среды стерилизовались на месте (*in situ*) или на линии. Предпочтительным является метод тепловой обработки. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор, должны быть стерильными.

Система посевных материалов и банков клеток

40 Для предотвращения нежелательного изменения свойств посевного материала вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство иммунных лекарственных средств для животных, получаемых из микробных, клеточных или тканевых культур, или размножением в эмбрионах и животных, должно быть основано на системе посевных материалов или банков клеток.

41 Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевным материалом или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать данным нормативной документации и требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.

42 Посевные материалы и банки клеток следует соответствующим образом характеризовать и контролировать на наличие загрязнений. Посевные материалы и банки клеток должны создаваться, содержаться и использоваться таким образом, чтобы снизить до минимума риск загрязнения или любого изменения. При создании посевных материалов или банков клеток не допускается одновременная работа в той же зоне или тем же персоналом с другими живыми или инфекционными материалами (например, вирусами или клеточными линиями).

43 Для защиты посевного материала и банка клеток, а также работающего с ними персонала и внешней среды посевные материалы и банк клеток должны создаваться с соблюдением установленных требований к окружающей среде.

44 Происхождение, форма и условия хранения посевного материала должны быть полностью описаны в соответствующей документации. Необходимо иметь доказательства стабильности и воспроизводимости посевных материалов и клеток. Емкости для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы и храниться при требуемой температуре. Условия хранения должны контролироваться. Необходимо вести тщательный учет каждой единицы хранения.

45 К работе с материалом допускаются только специально назначенные сотрудники. Работа должна проводиться под контролем ответственного лица. Различные посевные материалы и банки клеток следует хранить таким образом, чтобы не допускать перепутывания или перекрестного загрязнения. Желательно разделять посевные материалы и банки клеток на части и хранить их в различных местах, чтобы уменьшить опасность полной потери.

Принципы работы

46 В ходе технологических процессов следует избегать или сводить к минимуму образование капель или пены. Процессы центрифугирования или смешивания, которые могут привести к образованию капель, должны проводиться в изолированных или чистых/изолированных зонах во избежание переноса живых организмов.

47 Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов следует использовать аттестованные методы деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов этот процесс может быть аттестован только для одного из них, если данные о существенном различии их устойчивости к воздействию используемого агента отсутствуют.

48 Операции, включающие в себя перемещение таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, должны проводиться в предварительно стерилизованных закрытых системах. Если это невозможно, операции по перемещению материалов должны проводиться в однонаправленном (ламинарном) потоке воздуха.

49 Добавление сред или культур в биореакторы (ферментаторы) и другие сосуды должно проводиться в тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих невозможность внесения загрязнения. При добавлении культур необходимо тщательно проверять правильность соединения сосудов.

50 При необходимости (например, когда два и более ферментатора расположены в одной зоне), отверстия для отбора проб и внесения добавок должны стерилизоваться паром (после подсоединения, перед подачей продукта и перед отсоединением). В других случаях допускается химическая дезинфекция входных отверстий и защита соединений под ламинарным потоком воздуха.

51 Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности упаковок с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием аттестованного метода (пункт 47 данного приложения). Особую проблему может вызывать ведение документации на серию продукции. Только абсолютный минимум документации, необходимой для соблюдения требований настоящего стандарта, должен поступать в зону и покидать ее. При случайном загрязнении (например, каплями или аэрозолями) или при использовании экзотических микроорганизмов бумажная документация должна дезинфицироваться в шлюзе для перемещения оборудования или передаваться с использованием фотокопии или факса.

52 Жидкие или твердые отходы, такие как дебрис после отбора материала из яиц, одноразовые бутылки для культур, нежелательные культуры или биологические агенты, целесообразно стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. В некоторых случаях приемлемыми считаются и другие методы, например использование герметичных контейнеров или трубопроводов.

53 Необходимо тщательно контролировать, чтобы в производственную зону попадали только те предметы и материалы, в т. ч. документация, которые относятся к производимой продукции. Для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении должна действовать система учета.

54 Термостойкие предметы и материалы должны поступать в чистую или чистую изолированную зону через проходные автоклавы или печи. Чувствительные к нагреву предметы и материалы должны поступать через воздушный шлюз с блокируемыми дверями, где эти предметы и материалы подвергаются дезинфекции. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых мер предосторожности.

55 Во избежание загрязнения или подмены культуры клеток или микроорганизмов в инкубационный период необходимо принимать меры предосторожности. Должна существовать методика очистки и дезинфекции инкубаторов. Упаковки, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

56 В одном помещении допускается одновременное проведение операций только с одним биологическим агентом, за исключением операций по смешиванию и последующему наполнению или при использовании полностью закрытых систем. В промежутках между операциями с различными живыми биологическими агентами производственные помещения должны проходить эффективную дезинфекцию.

57 Продукты должны инактивироваться путем добавления инактиватора с последующим тщательным перемешиванием. После этого смесь должна переноситься во второй стерильный сосуд, за исключением случаев, когда форма и размер сосуда позволяют его легко переворачивать и встряхивать таким образом, чтобы все внутренние поверхности смачивались конечной смесью культуры-инактиватор.

58 Сосуды, содержащие инактивированный продукт, не допускается открывать. Из этих сосудов не допускается отбирать пробы в зонах, где содержатся живые биологические агенты. Всю последующую обработку инактивированных продуктов следует проводить в чистых зонах А и В или в закрытом оборудовании, предназначенном для инактивированных продуктов.

59 Необходимо уделять серьезное внимание аттестации (испытаниям) методов стерилизации, дезинфекции, удаления вирусов и инактивации.

60 Наполнение, по возможности, следует проводить немедленно после завершения производственных операций. До начала операции наполнения емкости с нерасфасованной продукцией должны быть герметично закрыты, маркированы и храниться при установленных температурных условиях.

61 Должна существовать система, обеспечивающая контроль целостности и герметичности упаковок после наполнения.

62 Флаконы, содержащие живые биологические агенты, должны быть закрыты крышками таким образом, чтобы обеспечивалась невозможность загрязнения другой продукции или проникание живых агентов в другие зоны или во внешнюю среду.

63 Между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой по различным причинам может пройти определенный отрезок времени. Должны быть разработаны и документально оформлены методики, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров, обеспечивающие невозможность их подмены и надлежащие условия хранения. Особое внимание следует уделять хранению термо- и светочувствительной продукции. Температура хранения должна быть задана.

64 На каждой технологической стадии следует проводить сопоставление реального и ожидаемого выхода продукции. Все существенные отклонения должны быть расследованы.

Контроль качества

65 В обеспечении стабильности качества биологических лекарственных средств особое значение имеет внутривыпускной контроль. Виды контроля, которые имеют решающее значение для оценки качества (например, контроль на отсутствие вирусов), но не могут быть проведены на готовой продукции, должны выполняться на одной из предшествующих стадий производства.

66 Для повторения или подтверждения результатов контроля качества серии продукции может возникнуть необходимость хранения при соответствующих условиях достаточного объема образцов промежуточных продуктов.

67 Может возникнуть необходимость непрерывного контроля параметров в ходе процесса производства (например, непрерывного контроля физических параметров в ходе ферментации).

68 Распространенной практикой является непрерывное культивирование биологической продукции. При таком методе производства необходимо принять во внимание особые требования к организации контроля качества продукции.