

**ТРЕБОВАНИЯ
К ПРОИЗВОДСТВУ БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ) АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Список изменяющих документов
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии
от 04.07.2023 № 76)

Область применения

Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения (далее - биологические активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты) является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. Поэтому активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты могут быть определены как биологические в значительной мере исходя из технологии их производства. Настоящее приложение служит руководством для всего спектра биологических активных фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

Настоящее приложение разделено на две основные части:

а) часть А содержит дополнительные правила производства биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная с контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

б) часть В содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Настоящее приложение наряду с некоторыми другими приложениями содержит указания, дополняющие части I и II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Область применения настоящего приложения содержит следующие аспекты:

а) стадия производства: до того момента, пока биологические активные фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является часть II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Правила для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в части I Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;

б) вид продукции: настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов.

Указанные аспекты представлены в таблице, которая является только иллюстративной и не предназначена для точного описания области применения настоящего приложения. Так же, как и в соответствующей таблице в части II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических активных фармацевтических субстанций, однако принципы Правил

надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза должны соблюдаться всегда. Включение некоторых ранних стадий производства в область применения настоящего приложения не подразумевает, что эти стадии будут подлежать регулярным проверкам уполномоченными органами (организациями) государств - членов Евразийского экономического союза.

Антибиотики не являются биологическими лекарственными препаратами, однако требования настоящего приложения могут быть использованы на биологических стадиях их производства. Требования к производству лекарственных препаратов, получаемых из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены в приложении № 14 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов - в приложении № 7 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

В отношении исходного сырья могут применяться другие требования, если они предусмотрены специальным законодательством. В определенных случаях применяются следующие положения:

а) для тканей (клеток), используемых для промышленного производства продукции (лекарственных средств), применяется соответствующее законодательство. Такие ткани и клетки становятся биологическими активными фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов (например, лекарственных препаратов тканевой инженерии, служащих для частичной или полной замены отдельных тканей), для которых применяются требования Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и другие требования к лекарственным средствам;

б) в отношении высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР), в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья, применяется соответствующее законодательство, которое устанавливает требования к отбору доноров, качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранению и транспортированию человеческой крови и ее компонентов;

в) производство и контроль генетически модифицированных организмов должны соответствовать требованиям законодательства. Должна быть обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами. Для установления и соблюдения необходимого уровня биологической безопасности должно быть получено соответствующее разрешение уполномоченных органов (организаций), если это предусмотрено законодательством, при этом также не должно быть противоречий с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

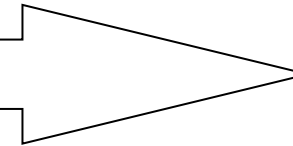
Таблица

**Руководство по производственной деятельности
в рамках области применения Требований к производству
биологических (в том числе иммунобиологических) активных
фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов
для медицинского применения**

Тип и источник материалов	Примеры продукции	Применение Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза к стадиям производства <1>			
1. Животного или растительного происхождения: нетрансгенные	гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологичные лекарственные средства (АТМР), иммунные сыворотки	сбор растений, забор органов, тканей или жидкостей <2>	измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	изоляция и очистка	приготовление, наполнение
2. Вирусы или бактерии (ферментация, культуры клеток)	вирусные или бактериальные вакцины, ферменты, белки	создание и поддержание главного <3> и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов	культура клеток и (или) ферментация	инактивация при необходимости, изоляция и очистка	приготовление, наполнение
3. Биотехнология (ферментация, культуры клеток)	рекомбинантные продукты, моноклональные антитела, аллергены, вакцины, лекарственные препараты генной терапии (вирусные и невирусные векторы, плазмиды)	создание и поддержание главного и рабочего банков клеток, главной и рабочей посевных культур	культура клеток и (или) ферментация	изоляция, очистка, модификация	приготовление, наполнение
4. Животного происхождения: трансгенные	рекомбинантные белки, высокотехнологичные лекарственные средства (АТМР)	главный и рабочий трансгенные банки	измельчение, смешивание и (или) первичная обработка	изоляция, очистка и модификация	приготовление, наполнение
5. Растительного происхождения: трансгенные	рекомбинантные белки, вакцины, аллергены	главный и рабочий трансгенные банки	выращивание, сбор растений <4>	первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация	приготовление, наполнение
6. Человеческого происхождения	ферменты, полученные из мочи, гормоны	забор жидкостей <5>	смешивание и (или) первичная обработка	изоляция и очистка	приготовление, наполнение
7. Человеческого и (или) животного происхождения	лекарственные препараты генной терапии: генетически модифицированные клетки	донация, поставка и испытания исходных тканей (клеток) <7>	производство векторов <6>, очистка клеток и обработка Очистка и обработка производственных векторов <6> и клеток	генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего банков клеток или	приготовление, наполнение

				клеточного запаса	
	лекарственные препараты терапии соматическими клетками	донация, поставка и испытания исходных тканей (клеток) <7>	создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса	изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	приготовление, соединение, наполнение
	лекарственные препараты тканевой инженерии	донация, поставка и испытания исходных тканей (клеток) <7>	первичная обработка, изоляция и очистка, создание главного и рабочего банков клеток, запаса первичных клеток	изоляция клеток, очистка культур, соединение с неклеточными компонентами	приготовление, соединение, наполнение

Усиление требований GMP



<1> Серым отмечены стадии производства, к которым применяются требования Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

<2> Границы, в которых применяются принципы Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, определяются в соответствии с разделом В1 настоящего приложения.

<3> Границы, в которых применяются принципы Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, определяются в соответствии с разделом "Система посевной культуры и банка клеток".

<4> Для выращивания, сбора и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, применяются Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15.
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 04.07.2023 № 76)

<5> Применяются принципы Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, в соответствии с разделом "Область применения".

<6> В случае вирусных векторов, основной контроль соответствует контролю при производстве вирусов (строка 2 таблицы).

<7> Ткани (клетки) человека должны соответствовать требованиям законодательства.

Принцип

Производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов имеет свою специфику, определяемую характером продукции и технологией производства. Характер производства, контроля и применения биологических лекарственных препаратов требует особых мер предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использованием химических и физических методов, способных демонстрировать высокую степень надежности, производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Эти биологические процессы могут демонстрировать свойственную им изменчивость, что приводит к существенному диапазону побочных продуктов различной природы. Поэтому принципы управления рисками для качества особенно важны для данного класса материалов и должны соблюдаться при разработке методов контроля на всех стадиях производства для минимизации вариабельности и уменьшения возможности контаминации и перекрестной контаминации.

Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов и т.п. во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. Кроме того, многие лекарственные препараты имеют ограниченную устойчивость к широкому спектру методов очистки, в особенности к методам, предназначенным для инактивации или устранения посторонних вирусных контаминантов. Для сведения к минимуму возможности такой контаминации основное внимание следует уделять планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

Спецификации на продукцию (в частности спецификации в фармакопейных статьях, общих

фармакопейных статьях, регистрационное досье) должны определять допустимость определенного уровня бионагрузки (с указанием степени и стадии) для веществ и материалов, или требования к их стерильности. Производство также должно соответствовать другим требованиям, изложенным в регистрационном досье либо в протоколе клинического исследования (например, количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток).

Для биологических материалов, которые не могут быть простерилизованы (например, путем фильтрации), производство должно осуществляться в асептических условиях для минимизации риска внесения контаминантов. Для регламентации определенных производственных методов, например для удаления или инактивации вирусов, следует руководствоваться соответствующими процедурами. Применение соответствующих контроля и мониторинга за состоянием производственной среды и, где возможно, системы уборки и стерилизации "на месте" вместе с использованием закрытых систем может значительно уменьшить риск случайной контаминации и перекрестной контаминации.

Контроль обычно включает в себя биологические аналитические методы, которые характеризуются более высокой степенью вариабельности, чем физико-химические методы. Поэтому при производстве биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов ключевую роль играет надежный производственный процесс и особое значение имеет контроль в процессе производства.

Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят ткани (клетки) донора (например, определенные высокотехнологичные лекарственные средства (АТМР)), должны соответствовать требованиям законодательства в части прослеживаемости, уведомления регуляторных органов о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортированию тканей (клеток) донора. Забор материалов и проведение испытаний должны проводиться в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования. Кроме того, требования нормативных правовых актов распространяются на прослеживаемость в отношении донора (с соблюдением конфиденциальности донора) через стадии, осуществляемые в учреждении по забору (проверке) тканей, и до учреждения, где используется лекарственный препарат (в соответствии с требованиями нормативных правовых актов).

Биологические активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты должны соответствовать требованиям действующих нормативных правовых актов в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и ветеринарные лекарственные препараты.

Часть А. Общее руководство

Персонал

1. Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), должен проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и окружающей среды.

2. Для обеспечения безопасности продукции должно приниматься во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе контроле), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также проходить регулярные медицинские осмотры.

3. Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, должны препятствовать работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники должны проходить медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены, медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

4. С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, должны быть приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

Помещения и оборудование

5. Являясь частью стратегии контроля, степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду активной фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды должны быть дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (например, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов и т.п.), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

6. Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и устранение, хотя контаминация, вероятно, будет проявляться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные измерения, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, должны проводиться в соответствии с принципами управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и, соответственно, продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР)). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества должны учитывать принципы, изложенные в соответствующих пунктах приложения № 1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

7. Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, должна осуществляться в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то оно также должно осуществляться только в специально предназначенных для этого производственных помещениях.

8. Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации являются следующие или эквивалентные им факторы и

мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции):

a) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инактивации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

b) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий), на стадии разработки стратегии контроля должны учитываться такие факторы, как состояние здоровья доноров, с целью снижения риска полной потери продукции;

c) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

d) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор должны быть отвалидированы (в том числе и для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC));

e) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, следует проводить в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

f) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (например, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов не инактивированными продуктами);

g) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

9. Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (например, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных в пункте 8 настоящего Приложения факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небιологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

10. Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не должны противоречить мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

11. Системы воздухоподготовки должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах

воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции должно быть принято на основании принципов управления рисками для качества.

12. Работу со стерильной продукцией необходимо осуществлять в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов следует создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, представляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами), используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления должны быть четко определены и находиться под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

13. Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации во время проведения работ.

14. Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что должно быть подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

15. Рекомендуется по возможности использовать системы "очистки на месте" и "обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентиляторов на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

16. Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, срок их службы должен быть определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

17. Конструкция дренажных систем должна позволять проводить эффективную нейтрализацию и деконтаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Должно быть обеспечено выполнение требований законодательства с целью минимизации рисков контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

18. Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее (критическое) исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса. В этих случаях в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

Животные

19. Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Выделяются следующие 2 большие группы источников:

а) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

б) ткани (клетки) животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и

свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР) или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

20. В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) должны контролироваться и регистрироваться согласно постоянно действующей программе мониторинга. Необходима консультация соответствующего специалиста для организации таких программ.

В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, должны быть проведены и зарегистрированы соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), контроле качества продукции и проведении испытаний на безопасность. Должна быть принята в форме письменного документа процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой животный материал в качестве исходного сырья или материала. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, если применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем заборе материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы должен учитываться период выведения терапевтических агентов, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья, что должно быть оформлено документально.

21. Особое внимание следует уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбища, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особое значение данные проверки имеют для животных, свободных от специфических патогенов, в соответствии с требованиями нормативных актов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

22. Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена прослеживаемость исходных животных, использованных для создания трансгенных животных.

23. Особое внимание должно быть уделено нормативным актам в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении вивариев, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина. Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

24. Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем должны контролироваться и регистрироваться. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

25. Для предотвращения риска перепутывания и возможных опасностей, должна существовать система идентификации в отношении животных, биологических агентов и проведенных испытаний.

Документация

26. Для исходных сырья и материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике, происхождении, цепи поставки, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

27. Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР). В случаях аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора продукция должна рассматриваться как одна серия.

28. Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются клетки человека или ткани доноров, должна быть обеспечена полная прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения лекарственного препарата в месте его применения. В то же время должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата, должны быть сохранены на протяжении тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для использования в особых случаях (например клетки от специально подобранного донора). Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. В соответствии с законодательством при производстве высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР) должна быть обеспечена прослеживаемость клеток человека, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

Производство

29. Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость.

Повторная оценка должна проводиться в процессе обзоров качества продукции.

30. Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР) на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

Исходное сырье и материалы

31. Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходных

сырья и материалов (например, криопротекторов, питающий клеток, реагентов, питательных сред, буферов, сывороток, ферментов, цитокинов, факторов роста) для последующего их использования. Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходного сырья до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства должна проводиться идентификация всех исходных материалов. Дополнительные руководящие указания для биологических лекарственных препаратов приведены в части I Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и приложении № 2 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, а для биологических активных фармацевтических субстанций в части II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

32. При оценке рисков контаминации исходных сырья и материалов во время их прохождения по цепи поставки особое внимание следует уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных. Также должно быть уделено внимание материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (например, питательным средам, используемым для моделирования асептического процесса, и смазочным материалам, которые могут контактировать с продуктом).

33. Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов должно основываться на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах приложения № 1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки (например, на стадии получения активной фармацевтической субстанции), стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

34. При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов она по возможности должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, используемые для инактивации биологических материалов (например, радиация и фильтрация).

35. Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей (клеток). Следует по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости их использование должно быть обосновано, а их применение в технологическом процессе должно быть прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

36. Для тканей (клеток) человека, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

а) приобретение, донация и проведение испытаний должно регулироваться законодательством государств - членов Евразийского экономического союза (далее - государства-члены). Учреждения,

поставляющие исходное сырье, должны получать разрешение уполномоченных органов государств-членов в соответствии с законодательством государств-членов. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

b) в случаях импортирования тканей (клеток) человека из других стран, должны быть соблюдены соответствующие стандарты контроля качества и безопасности, эквивалентные нормативным правовым актам государств-членов. Также должны быть соблюдены установленные законодательством государств-членов требования прослеживаемости и сообщений о серьезных нежелательных реакциях и серьезных нежелательных явлениях;

c) в некоторых случаях работа с тканями (клетками), используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, производится в учреждениях по забору (проверке) тканей (например, для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток). В этих случаях, в соответствии с законодательством, должно быть ответственное лицо, которое отвечает за эти этапы работы;

d) ответственное лицо в учреждении по забору (проверке) тканей выдает разрешение на использование тканей (клеток) перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей (клеток), поставляемых учреждением по забору (проверке) тканей, должны быть представлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей (клеток) производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от учреждения по забору (проверке) тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями (клетками), на что было получено разрешение ответственного лица в учреждении по забору (проверке) тканей;

e) транспортирование тканей (клеток) человека к производственной площадке должно осуществляться в соответствии с письменным соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортирования;

f) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с учреждения по забору (проверке) тканей до доставки получателю, включая материалы, находившиеся в контакте с тканями (клетками);

g) должно существовать соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, учреждениями по забору (проверке) тканей, спонсорами, держателями регистрационных удостоверений), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и Уполномоченных лиц).

37. В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

a) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которые используются для трансфекции пакующих клеток, и главного банка клеток, используемого для линии пакующих клеток;

b) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

с) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

д) принципы настоящих Правил применяются, начиная от системы банка клеток, используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

38. При производственных процессах, в которых клетки человеческого или животного происхождения используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортирования и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства.

Система посевной культуры и банка клеток

39. Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система может быть неприменимой ко всем типам высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР).

40. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической активной фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

41. Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в соответствующих условиях. Производственная среда должна находиться под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. 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 одного и того же персонала. Должна быть доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих генерации главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы настоящих Правил. Данная документация должна включать информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до получения генно-инженерного продукта, если применимо.

42. После формирования главного и рабочего банков клеток и главной и рабочей посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению к использованию. Должны быть проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей должно позволять проводить оценку тенденций (трендов).

43. Посевные культуры и банки клеток следует создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних

и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования должны быть приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

44. Лекарственные препараты на основе клеток зачастую производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации должен учитывать изменения клеточного запаса.

45. Емкости для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы; содержаться при соответствующей температуре. Необходимо 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.

46. Рекомендуется разделять запасы на части и хранить отдельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных требований.

47. Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры (банка клеток) не допускается возвращать их в хранилище повторно.

Принципы работы

48. При управлении изменениями с установленной периодичностью должны рассматриваться эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

49. Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, должны быть определены, валидированы, документированы и поддерживаться в соответствии с установленными требованиями.

50. Стратегия контроля поступления сырья и материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие сырье и материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, по возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие сырье и материалы должны вноситься через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхности.

51. Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны, по возможности, стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей и т.п. к ферментерам по возможности следует использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

52. Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При

внесении добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

53. При необходимости следует вести постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования следует обратить внимание на специальные требования к контролю качества, возникающие в результате выбора такого производственного метода.

54. Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации эти процессы следует проводить в изолированных зонах.

55. При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, должны быть приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов должны быть предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного штамма или вируса, при отсутствии существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

56. Если материалы, используемые для производства и контроля, а также бумажные носители информации явно являются контаминированными (например, пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами), они должны быть соответственно дезинфицированы или информация на бумажных носителях информации должна передаваться иными способами.

57. При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации 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. После тщательного смешивания культуры и инактивирующего агента должны учитываться все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

59. При применении хроматографических методов используются разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества должны соблюдаться при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в помещениях для производства нескольких лекарственных препаратов. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Следует установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

60. Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов приведены в приложении № 12 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

61. Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и должны быть предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний (проливов) в случае, если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке должны существовать процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

62. Работа с контейнерами (ампулами, флаконами и др.), содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов

или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления указанными рисками должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

63. Следует уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную (внутреннюю) и вторичную (потребительскую) упаковку специфической информации для пациент-специфических препаратов (продуктов) или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные средства (АТМР) предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись: "Только для аутологичного применения". Если вторичная (потребительская) упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной (внутренней) упаковке.

64. В случае использования сверхнизких температур хранения должна быть подтверждена устойчивость маркировки к используемым температурам.

65. Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это должно учитываться в процедурах отзыва.

Контроль качества

66. Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

67. В случаях, когда промежуточные продукты могут храниться длительное время (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

68. Для определенных типов клеток (например, аутологичные клетки, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных средств (АТМР)), которые могут быть доступными в ограниченных количествах и в случае, если это допускается регистрационным досье, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

69. В отношении клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность должны проводиться на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (при необходимости).

70. Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности (до 14 дней), для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса и должен принимать во внимание контроль и характерные свойства исходного сырья и материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего перечень обязанностей отдельных сотрудников, вовлеченных в оценку производственных и аналитических данных. Должна проводиться

непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции (тренды). 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 его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться путем осуществления двух и более стадий:

а) оценка ответственным лицом записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (при необходимости), которые должны включать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску Уполномоченным лицом;

б) оценка Уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

Должна быть предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи должны расследоваться в полном объеме. Соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, должны регистрироваться в форме письменного документа.

Часть В. Специальное руководство по отдельным типам продукции

В1. Лекарственные препараты животного происхождения

Настоящая часть применяется в отношении материалов животного происхождения, в том числе материалов, полученных из таких учреждений, как скотобойни. Поскольку цепи поставки могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать фармакопейные требования, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставки с четким указанием роли каждого участника цепи поставки, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

1. Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны приниматься во внимание сообщения от заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства. Одной из организаций, осуществляющих мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро. Сообщения должны сопровождаться информацией о проверке состояния здоровья животных и программе (программах) контроля на государственном и местном уровнях. Последнее включает в себя мероприятия по контролю источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контролю во время транспортирования животных на скотобойню.

2. Скотобойни должны соответствовать требованиям законодательства при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание отчеты уполномоченных органов, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, и соответствие законодательству относительно животных и растений государств-членов и других стран, из которых

сырье экспортируется на территорию государств-членов.

3. Мероприятия по контролю исходного сырья и материалов в таких организациях, как скотобойни, должны включать в себя определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности. Могут применяться меры, не предусмотренные законодательством при условии, что они обеспечивают соответствующий уровень контроля.

4. Должны быть предусмотрены мероприятия по контролю исходного сырья и материалов, обеспечивающие предотвращение вмешательств, влияющих на качество материалов, или, по меньшей мере, предоставляющие информацию о проведении таких мероприятий при продвижении исходных материалов или сырья по производственной цепочке или цепочке поставки. Указанные мероприятия должны проводиться в отношении перемещения материалов от мест первичного сбора, проведения частичной и полной очистки до мест хранения, накопления, размещения и нахождения у посредников. Следует вести детальную регистрацию проведенных мероприятий в рамках системы, обеспечивающей прослеживаемость продукции, включая регистрацию любых нарушений, связанных с ними расследований и принятых мер.

5. Должны проводиться постоянные аудиты поставщиков исходного сырья и материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля материалов на разных стадиях производства. В наличии должна быть полная документация о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

6. Ткани (клетки) и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе изолированно от других животных и выращены специально для этих целей. Не допускается использование тканей (клеток) и органов диких животных или животных со скотобоем, а также тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Следует вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

7. При ксеногенной клеточной терапии должны соблюдаться соответствующие рекомендации относительно поставки и испытаний клеток животных. Требования относительно ксеногенных лекарственных препаратов предусматриваются соответствующими актами.

В2. Лекарственные препараты аллергенов

Материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК:

1. Для гарантии соответствия поставки исходных материалов должно существовать их описание, включающее в себя необходимые сведения (например, общепринятое и научное название, происхождение, природа, пределы содержания контаминантов, метод забора таких материалов). Животные материалы должны быть получены от здоровых животных. Для колоний (например, клещей, животных), которые используются для экстракции аллергенов, должна существовать соответствующая система контроля, обеспечивающая биологическую безопасность. Лекарственные препараты аллергенов должны храниться в соответствующих условиях, обеспечивающих их качество.

2. Стадии технологического процесса, включающие в себя предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

3. Процессы модификации, используемые для производства модифицированных экстрактов аллергенов (например, алергоидов, конъюгатов), должны быть описаны в соответствующей документации. Промежуточные продукты в технологическом процессе должны быть идентифицированы и проконтролированы.

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

В3. Лекарственные препараты иммунных сывороток животных

1. Особое внимание должно уделяться контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование (введение) антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должны производиться в соответствии с процедурами, принятыми в форме письменного документа.

2. Процедуры иммунизации, исследования крови и забора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

3. Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и F(ab')₂) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

В4. Вакцины

1. При использовании эмбрионов птиц должно быть обеспечено здоровье всех стай, используемых для их получения (для стай, свободных от специфических патогенов, и для здоровых стай).

2. Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

3. В зонах, содержащих живые биологические агенты, запрещается открывание сосудов, содержащих инактивированные лекарственные препараты, и отбор проб из них.

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

5. В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической опасности (например, пандемические штаммы), должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено документальное подтверждение разрешения на проведение указанных мероприятий от соответствующего уполномоченного органа. Указанная документация должна быть принята в форме письменного документа и доступна для проверки.

В5. Рекомбинантные продукты

1. Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических

процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

2. Процессы очистки от нежелательных белков хозяина-производителя, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

В6. Лекарственные препараты моноклональных антител

1. Моноклональные антитела могут быть произведены из мышинных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия по контролю в отношении исходных клеток (в том числе питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы (линии клеток). Следует удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание следует уделять доказательству отсутствия вирусов в лекарственном препарате. Для доказательства пригодности лекарственных препаратов, произведенных на одной и той же технологической основе, возможно использование данных, полученных при испытании одного из них.

2. Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточных и конечной стадии производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

3. Производственные условия для приготовления субфрагментов антител (например, Fab, F(ab')₂, scFv) и любых других модификаций (например, для введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

В7. Лекарственные препараты трансгенных животных

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

1. Для производства биологических лекарственных препаратов могут использоваться различные виды животных, в том числе могут проводиться забор и очистка биологических жидкостей (например, молока). Животные должны иметь четкую и уникальную маркировку. 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 агентами и зоонозами. Должны быть разработаны соответствующие меры защиты окружающей среды. Должна быть разработана программа наблюдения за здоровьем животных с соответствующим внесением записей в документацию. Также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования животного и ранее полученных серий продукции. Следует удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

3. Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, используемых для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных

трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

4. Условия, при которых производится забор материалов, должны соответствовать регистрационному досье и протоколу клинических исследований. График забора материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

В8. Лекарственные препараты трансгенных растений

Обеспечение постоянства исходного материала, полученного из трансгенного источника, является более проблематичным, чем при использовании стандартных нетрансгенных биотехнологических источников. Следовательно, должны соблюдаться повышенные требования для доказательства постоянства всех свойств лекарственного препарата от серии к серии.

1. Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут потребоваться дополнительные меры, предшествующие мероприятиям или следующие за мероприятиями, указанными в части А настоящего приложения. Должен проводиться контроль стабильности гена на протяжении определенного количества поколений.

2. Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений, такие растения должны иметь четкую и уникальную маркировку, и должны быть указаны их основные характеристики. В частности, состояние здоровья растений, входящих в культуру, должно контролироваться с определенной периодичностью на протяжении периода их выращивания.

3. Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности следует минимизировать их контаминацию микробиологическими агентами и перекрестную контаминацию растениями другого вида. Должны быть приняты меры для предотвращения контаминации лекарственного препарата такими материалами, как пестициды и удобрения. Должна быть разработана программа мониторинга с соответствующим внесением записей в документацию, также должны быть расследованы любые инциденты и определено их влияние на возможность дальнейшего использования культуры в производственном процессе.

4. Должны быть четко определены условия, определяющие случаи, при которых растения могут быть исключены из производственного процесса. Следует установить пределы приемлемости для материалов (например, основных белков), которые могут помешать процедуре очистки продукции. Должно быть подтверждено, что результаты находятся в пределах утвержденных норм.

5. Должны быть документально оформлены условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка (от времени посева, на протяжении культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов). При оформлении этой документации должны учитываться принципы, указанные в Правилах надлежащего выращивания и сбора растений в соответствии с законодательством.

В9. Лекарственные препараты генной терапии

Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются настоящим разделом. В отношении лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые

положения, изложенные в разделе В10 части В настоящего приложения.

1. Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены от людей (аутологичные или аллогенные) или животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны быть предусмотрены особые мероприятия. Для таких исходных материалов, а также для криопротекторов, питательных сред, клеток и векторов надежность контрольных и испытательных мероприятий должна быть основана на принципах управления рисками для качества и должна соответствовать регистрационному досье. Созданные клеточные линии для производства вирусных векторов и проведения контрольных и испытательных мероприятий должны также основываться на принципах управления рисками для качества. При необходимости, должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

2. На возможное содержание примесей, посторонних агентов и перекрестную контаминацию влияют такие факторы, как природа генетического материала, тип вектора (вирусный или невирусный) и тип клеток, что должно быть учтено при разработке общей стратегии минимизации риска. На основе указанной стратегии должен быть разработан технологический процесс, спроектированы производственные и складские помещения и оборудование, разработаны процедуры уборки и деконтаминации, а также упаковки, маркировки и реализации.

3. Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требуют решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также должны быть приняты меры контроля в соответствии с установленным статусом биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям законодательства государств-членов и, при необходимости, требованиям международного права.

4. Передвижение персонала (включая персонал, занятый контролем качества, и обслуживающий персонал) и потоки материалов, включая те, которые хранят и испытывают (например, исходные материалы, образцы для внутрипроизводственного контроля, образцы готового лекарственного препарата и пробы производственной среды) должны быть организованы на основе принципов управления рисками для качества. По возможности при этом используют однонаправленные потоки. Должно учитываться перемещение между зонами, содержащими различные генетически модифицированные организмы, и зонами, содержащими генетически немодифицированные организмы.

5. При проектировании помещений и оборудования должны быть учтены все возможные специальные процедуры, требующиеся для деконтаминации или очистки от организмов, которые используются при производстве лекарственного препарата. По возможности, программа мониторинга состояния производственной среды должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

6. При использовании вирусных векторов с ограниченной способностью к репликации должны приниматься меры по предотвращению попадания вирусов дикого типа, которое может привести к возникновению рекомбинантных векторов, способных к репликации.

7. Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. Указанный план должен включать в себя описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, проведению деконтаминации и безопасному возобновлению эксплуатации. Должно быть оценено влияние выброса на лекарственные препараты, находящиеся в непосредственной близости, и на любые другие лекарственные препараты, находящиеся в зонах, подверженных такому выбросу.

8. Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, при необходимости, следует использовать закрытые системы. Должен быть предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

9. Не допускается сопутствующее производство различных векторов генной терапии в одной и той же зоне. Одновременное производство невирусных векторов на одном участке должно контролироваться согласно принципам управления рисками для качества. Должна быть показана эффективность процедур перехода между кампаниями.

10. Для обеспечения прослеживаемости лекарственного препарата от начальных стадий (плазмиды, целевые гены и регуляторные последовательности, банки клеток, а также запас вирусных или невирусных векторов) и до готового лекарственного препарата должно быть в наличии детальное описание производства векторов и генетически модифицированных клеток.

11. Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна осуществляться в соответствии с требованиями законодательства.

12. К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

a) процесс переноса должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

b) необходимо принять меры (включая требования пункта 10 части А настоящего приложения) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

c) требования прослеживаемости должны быть соблюдены. Необходимо четкое определение серии продукции, начиная от клеточного сырья и заканчивая контейнером с готовым лекарственным препаратом;

d) физико-химические свойства лекарственных препаратов, при производстве которых используются небιологические средства доставки гена, должны быть исследованы и документально подтверждены.

В10. Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии

Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут также применяться некоторые положения раздела В9 настоящего приложения.

1. Для производства лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные лекарственные средства или медицинские изделия с маркировкой СЕ, обозначающей соответствие европейским стандартам) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

2. В случаях, когда изделия (в том числе изделия, производимые на заказ) являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) должно быть принято в форме письменного документа соглашение между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия, в котором должна содержаться достаточная информация о медицинском изделии, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного средства (АТМР). Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) указанное соглашение должно предусматривать обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

3. Вследствие того, что соматические клетки получены от людей (аутологичные или аллогенные) или животных (ксеногенные), существует повышенный риск их контаминации побочными агентами. Для изоляции аутологичных материалов, полученных от инфицированных доноров, должны быть предусмотрены особые мероприятия. Должна быть обеспечена надежность контрольных и испытательных мероприятий для таких исходных материалов.

4. При невозможности проведения стерилизации готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов (например, фильтрацией), стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

5. Должное внимание следует уделять специфическим требованиям для всех стадий криоконсервации (например, скорости изменения температур во время замораживания и размораживания). Тип камеры хранения, способы размещения материалов и процессы извлечения должны сводить к минимуму риск перекрестной контаминации, обеспечивать качество лекарственных препаратов и способствовать их правильному извлечению. Для обеспечения безопасности работы с лекарственными препаратами, в состав которых входят позитивные серологические маркеры, а также для хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться процедуры, принятые в форме письменного документа.

6. Должны быть проведены испытания стерильности на предмет отсутствия бактериальной или грибковой контаминации в культурах клеток или банках клеток, не содержащих антибиотики. Должна также учитываться необходимость определения специфических микроорганизмов, требующих специальных условий культивирования.

7. В случае необходимости должна проводиться программа мониторинга стабильности, включающая в себя наличие контрольных и архивных образцов в количестве, достаточном для проведения дальнейших испытаний.

Определения

В настоящий раздел включены только термины, используемые в настоящем приложении и требующие расширенного объяснения. Приводятся также ссылки на определения, существующие в законодательстве или других источниках. В дополнение к определениям, указанным в настоящем разделе, используется общий словарь терминов и определений Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

"адъювант" (adjuvant) - химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

"активная фармацевтическая субстанция" (active substance) - вещество, которое может иметь

человеческое (например, донорская кровь или препараты донорской крови), животное (например, микроорганизмы, целые животные, части органов, секреты животных, токсины, экстракты, препараты крови), растительное (например, микроорганизмы, растения, части растений, выделения растений, экстракты), химическое (например, простые вещества, природные соединения, соединения, полученные путем химической модификации или химического синтеза) происхождение;

"аллергены" (allergens) - вещества антигенной или гаптеновой природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию;

"аллергоиды" (allergoids) - химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина E (IgE);

"антигены" (antigens) - вещества (например, токсины, чужеродные белки, бактерии, клетки ткани), способные вызвать специфические иммунные реакции;

"антитело" (antibody) - белки, произведенные В-лимфоцитами, которые специфически связываются с определенными антигенами. На основе ключевых различий в методах их производства выделяют два главных типа антител: моноклональные и поликлональные антитела;

"банк клеток" (cell bank) - совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Каждый контейнер содержит аликвоту одного пула клеток;

"биологическая активная фармацевтическая субстанция" (biological active substance) - активная фармацевтическая субстанция которая произведена с использованием биологического источника или экстрагирована из биологического источника, которая должна быть охарактеризована с использованием физических, химических и биологических испытаний и качество которой определяется этими испытаниями в сочетании с контролем процессов ее производства;

"биологический лекарственный препарат" (biological medicinal product) - лекарственный препарат, активная фармацевтическая субстанция которого является биологической активной фармацевтической субстанцией;

"бионагрузка" (bio burden) - уровень и вид микроорганизмов (неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые содержатся в исходном сырье, питательной среде, биологических активных фармацевтических субстанциях, промежуточных продуктах или готовых лекарственных препаратах;

"вектор" (vector) - агент трансмиссии, переносящий генетическую информацию от одной клетки или организма к другой, например плазмиды, липосомы, вирусы;

"вирусный вектор" (viral vector) - вектор, произведенный путем модификации вируса с помощью методов молекулярной биологии для удерживания некоторых, но не всех, материнских генов вируса. При удалении генов, ответственных за способность вируса к репликации, созданный вектор является неспособным к репликации;

"вне живого организма" (ex-vivo) - процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

"внутри живого организма" (in-vivo) - процедуры, проводимые на живых организмах;

"вспомогательное вещество" (excipient) - вещество, за исключением активных фармацевтических субстанций, входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых свойств;

"гаптен" (hapten) - молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей

природе до момента конъюгации с "молекулой-носителем";

"ген" (gene) - последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

"генетически модифицированный организм" (ГМО) (genetically modified organism (GMO)) - любой организм, кроме человека, с измененным генетическим материалом, отличающимся от генетического материала, который получается при естественном спаривании и (или) естественной рекомбинации;

"гибридома" (hybridoma) - иммортализованная ("бессмертная") линия клеток, производящая желаемые (моноклональные) антитела и обычно получаемая путем искусственного слияния В-лимфоцитов с опухолевыми клетками;

"главный банк клеток" (master cell bank, (MCB)) - аликвота одного пула клеток, которая, как правило, была получена из конкретного клеточного клона при определенных условиях, распределена во множество контейнеров и хранится при определенных условиях;

"главный вирусный посевной материал" (master virus seed, (MVS)) - аликвота индивидуального субштама вирусов, которая, как правило, была получена из конкретного вирусного штамма при определенных условиях, распределена во множество контейнеров и хранится при определенных условиях;

"главный трансгенный банк" (master transgenic bank) - аналогично определению главного банка клеток, но в отношении трансгенных растений или животных;

"закрытая система" (closed system) - система, в которой активная фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не подвержены непосредственному влиянию производственной среды;

"зона" (area) - определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

"зооноз" (zoonosis) - инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые при определенных условиях могут передаваться человеку;

"использование в условиях изоляции" (contained use) - любая деятельность, при которой генетически модифицированные организмы получают, культивируют, хранят, транспортируют, разрушают, уничтожают или используют каким-либо способом и при которой используются специальные меры изоляции для ограничения распространения этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

"исходное сырье" (raw materials) - любые субстанции, используемые для производства или экстрагирования активных фармацевтических субстанций, но не являющиеся их источником, такие как реагенты, среды для культивирования, сыворотка телячьих эмбрионов, добавки и буферы для хроматографии и др.;

"исходные материалы" (starting materials) - все материалы, из которых активная фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется. Для биологических лекарственных препаратов 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;

"клеточный запас" (cell stock) - первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, аликвоты которых отбираются и используются в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

"моноклональные антитела" (monoclonal antibodies (MAb)) - гомогенная популяция антител, способных присоединяться к единственному эпитопу (антигенной детерминанте), полученная из единственного клона лимфоцитов или с помощью технологии рекомбинантной ДНК;

"ответственное лицо" (Responsible Person, (RP)) - данное определение используется в значении, установленном приложением № 14 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;

"перенос генов (gene transfer)" - процесс переноса гена в клетки, включающий в себя систему экспрессии, содержащуюся в системе доставки, которая называется вектором. Вектор может быть как вирусного, так и невирусного происхождения. После переноса генов, генетически модифицированные клетки также могут иметь название "трансформированные клетки";

"питающие клетки" (feeder cells) - клетки, используемые в комбинированной культуре для поддержания плюрипотентности (способности дифференцироваться в множество специализированных типов клеток) стволовых клеток. Для культуры человеческих эмбриональных стволовых клеток типичные питающие слои состоят из эмбриональных фибробластов мыши (ЭФМ) или эмбриональных фибробластов человека (ЭФЧ), в которых специальными методами предотвращено деление;

"плазмида" (plasmid) - часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточной хромосомы. Плазмида может быть модифицирована с помощью методов молекулярной биологии, выделена из бактериальной клетки и использована для переноса и встраивания ее ДНК в геном другой клетки;

"поддерживающая система" (scaffold) - средство поддержки, средство доставки или матрица, которые обеспечивают структуру или содействуют миграции, связыванию или транспорту клеток и (или) биологически активных молекул;

"поликлональные антитела" (polyclonal antibodies) - антитела, полученные от нескольких клонов лимфоцитов и выработанные человеческим или животным организмом в ответ на введение антигена;

"помещение для производства нескольких лекарственных препаратов" (multi-product facility) - помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов и в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждого отдельного типа субстанций или лекарственных препаратов;

"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;

"производство по принципу кампаний" (campaigned manufacture) - последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата в течение определенного периода времени, после которого проводятся строгие контрольные мероприятия перед переключением на производство другого лекарственного препарата. Лекарственные препараты не производятся одновременно, но для их производства может быть использовано одно и то же оборудование;

"промежуточная продукция" (intermediate product) - данное определение используется в значении, установленном разделом "Термины и определения" Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и разделом "Термины и определения" части II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;

"процедура ретроспективного анализа" (look-back) - документально оформленная процедура, обеспечивающая отслеживание биологических активных фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов несоответствующего качества вследствие использования выбракованных животных или человеческих материалов из-за присутствия в этих материалах контаминирующего агента или при выявлении негативных факторов у животных или людей, являющихся источником этих материалов;

"рабочий банк клеток" (working cell bank (WCB)) - гомогенный пул микроорганизмов или клеток, полученных из главного банка клеток и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий банк клеток хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"рабочий вирусный посевной материал" (working virus seed (WVS)) - гомогенный пул вирусов, полученных из главного вирусного посевного материала и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий вирусный посевной материал хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"рабочий трансгенный банк" (working transgenic bank) - гомогенный пул клеток трансгенных растений или животных, полученных из главного трансгенного банка и однородно распределенных в определенное число контейнеров. Рабочий трансгенный банк хранится в условиях, обеспечивающих его стабильность и использование в производстве;

"свободные от специфических патогенов" (specified pathogen free (SPF)) - животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), используемые для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стада или стаи), свободных от определенных патогенов. Такие стада или стаи определяются как группы животных, которые живут в общей среде и имеют ухаживающий за ними персонал, который не пребывает в контакте с животными, не свободными от специфических патогенов;

"соматические клетки" (somatic cells) - все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же пациента), аллогенными (от другого человека) или ксеногенными (от животного) соматическими живыми клетками, манипуляции с которыми или изменение которых проводились в условиях вне живого организма с последующим введением в организм человека для достижения терапевтического, диагностического или профилактического действия;

"трансгенный" (transgenic) - организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

"уровень биологической безопасности" (biosafety level (BSL)) - условия изоляции, требующиеся для безопасной работы с микроорганизмами разных уровней патогенности, начиная от 4-й группы патогенности (наименьший риск, маловероятно приводящий к заболеванию человека) и до 1-й группы патогенности (наивысший риск, вызывающий тяжелые легко распространяемые заболевания);

"чистая культура" (аксеничная культура) (mono sepsis (axenic)) - культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.