

**Производство лекарственных средств
ИССЛЕДОВАНИЯ СОПОСТАВИМОСТИ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ПОСЛЕ ИЗМЕНЕНИЙ
В ПРОЦЕССЕ ИХ ПРОИЗВОДСТВА**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ДАСЛЕДВАННІ СУПАСТАВІМАСЦІ
БІЯЛАГІЧНЫХ ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ
ПАСЛЯ ЗМЯНЕННЯЎ У ПРАЦЭСЕ
ІХ ВЫТВОРЧАСЦІ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь
Минск

Ключевые слова: биологическое лекарственное средство, исследование, сопоставимость, изменение, производство

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Государственным предприятием «НПЦ ЛОТИОС»

ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 декабря 2013 г. № 71

3 Настоящий технический кодекс гармонизирован с руководящим документом ICH Q5E «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to changes in their manufacturing process» («Сопоставимость биотехнологических (биологических) продуктов после изменений в процессе их производства»), соответствующего руководству CPMP/ICH/5721/03

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств ИССЛЕДОВАНИЯ СОПОСТАВИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПОСЛЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ИХ ПРОИЗВОДСТВА

Вытворчасць лекавых сродкаў ДАСЛЕДВАННІ СУПАСТАВІМАСЦІ БІЯЛАГІЧНЫХ ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ ПАСЛЯ ЗМЯНЕННЯЎ У ПРАЦЭСЕ ІХ ВЫТВОРЧАСЦІ

Manufacture of medicinal products
Research of comparability of biological medicinal products
after changes in process of their manufacturing

Дата введения 2014-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на все биологические лекарственные средства (далее – биологическое ЛС) полученные после изменений в процессе их производства.

Технический кодекс устанавливает требования к проведению работ по контролю качества биологических ЛС, полученных после внесения изменений в технологический процесс производства.

Настоящий технический кодекс применим к биологическим ЛС, производимым в Республике Беларусь, а также к импортируемым биологическим лекарственным средствам.

Настоящий технический кодекс может быть использован в производстве как медицинских, так и ветеринарных биологических ЛС.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 428-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль качества

ТКП 431-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности

ТКП 520-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль и критерии приемлемости для лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическими способами

ТКП 521-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности лекарственных средств и субстанций, полученных биотехнологическим способом

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в [1] и ТКП 030.

4 Общие положения

4.1 Изменения производственного процесса, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть обоснованы, оформлены документально и утверждены.

4.2 Следует оценить вероятное влияние изменений производственного процесса на качество биологических ЛС, включая проведение анализа рисков.

4.3 Следует определить необходимость и объем работ по повторной валидации, испытаниям

ТКП 513-2013 (02041)

стабильности, дополнительному контролю серий.

4.4 Должны быть валидированы существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или сырья, упаковочных материалов, которые могут оказать влияние на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса.

4.5 Продукция, произведенная после внесения изменений в производственный процесс, должна пройти всестороннюю оценку относительно возможных отрицательных последствий таких изменений.

4.6 Принципы, изложенные в данном техническом кодексе применимы к следующим продуктам:

- пептиды и полипептиды; их производные, компонентами которых они являются;
- белки и полипептиды, которые являются продуктами рекомбинантных и нереконбинантных систем экспрессии и могут быть высоко очищены с помощью соответствующих аналитических методик;
- биологические ЛС, производственный процесс которых осуществлен производителем или выполнен другим производителем по контракту, который может напрямую сравнить результаты анализа биологических ЛС до и после изменений производственного процесса;
- иммуноглобулинам, выделенным из сыворотки крови, молозива (лактоиммуноглобулины);
- биологические ЛС, внесение изменений в производственный процесс которых произошло в процессе их разработки или регистрации.

4.7 Принципы, описанные в данном техническом кодексе, могут также применяться и к другим типам продуктов, таким как протеины и полипептиды, выделенные из любого биологического материала.

4.8 Исследование сопоставимости биологических ЛС до и после изменений производственного процесса их получения позволит доказать приемлемость качества, безопасности и эффективности лекарственного средства, произведенного по изменённой технологии.

4.9 Сопоставимость не обязательно подразумевает, что параметры качества биологических ЛС, полученных в результате осуществления производственного процесса до и после внесения в него изменений, идентичны, но позволяет утверждать, что некоторые различия по признакам качества не оказывают вредного влияния на безопасность и эффективность биологического лекарственного средства.

4.10 Исследования сопоставимости могут основываться на сочетании аналитических исследований, биологических анализов, и, в некоторых случаях, доклинических и клинических данных.

4.11 Производитель дает гарантию сопоставимости ЛС путем только аналитического исследования. Доклинические и (или) клинические испытания нужно включить в испытание сопоставимости качества, если не установлена связь между специфическими параметрами качества и безопасностью и эффективностью, а также наблюдаются различия между параметрами качества биологических ЛС, полученных в результате осуществления производственного процесса до и после внесения в него изменений.

4.12 Для определения влияния изменений технологического процесса необходимо выполнить тщательную оценку всех возможных последствий при производстве ЛС.

4.13 Необходимо установить соответствующие критерии для определения степени сопоставимости измененного биологического ЛС с оригинальным. Для этого следует собрать данные по определению качества биологического ЛС до и после изменения производственного процесса (анализ партий, контроль процесса производства, валидация технологического процесса, данные о стабильности биологического ЛС). Сравнение результатов по вышеуказанным критериям позволяет объективно оценить являются ли аналогичными биологические ЛС, полученные в результате осуществления производственного процесса до и после внесения в него изменений.

4.14 При последующей оценке параметров качества, производитель может прийти к одному из нескольких следующих результатов:

- на основании сопоставимости биологических ЛС до и после изменения производственного процесса они могут быть определены как аналогичные биологические ЛС, т.е. не наблюдается неблагоприятного влияния изменений производственного процесса на безопасность и эффективность данных лекарственных средств;

- недостаточно использовать только аналитические процедуры для того, чтобы распознать различия, которые могут повлиять на безопасность и эффективность биологического ЛС, полученного при внесении изменений в производственный процесс его получения. В этом случае производителю необходимо проводить дополнительные исследования или доклинические и клинические испытания;

- биологические ЛС до и после изменения производственного процесса могут считаться сопоставимыми, даже при отличии по некоторым параметрам качества, если установлено, что эти параметры не оказывают отрицательного влияния на их безопасность и эффективность;

- производителю следует рассмотреть вопрос о проведении доклинических и (или) клинических исследований несмотря на то, что биологические ЛС до и после изменений производственного процесса оцениваются как аналогичные, но некоторые различия были идентифицированы при сравнении параметров качества, и не может быть исключена возможность вредного влияния изменений производственного процесса на безопасность и эффективность биологического ЛС;

- биологические ЛС до и после изменений производственного процесса могут существенно отличаться по параметрам качества, что указывает на их несопоставимость. Этот случай не входит в область действия настоящего технического кодекса и не обсуждается в дальнейшем.

5 Исследования сопоставимости

5.1 Цель исследования сопоставимости – установить, что биологические ЛС, полученные до и после изменений производственного процесса, сопоставимы по показателям качества, безопасности и эффективности. Для достижения этой цели биологическое ЛС следует оценить на той стадии процесса производства, которая наиболее изменена. Это может повлечь за собой оценку биологического ЛС на нескольких стадиях производства.

5.2 Для определения сопоставимости необходимо собрать информацию как для активной субстанции, так и для биологического ЛС, если изменения были внесены в их производственный процесс.

5.3 Вывод о сопоставимости биологических ЛС можно сделать на основании аналитических испытаний качества, но иногда необходимо провести дополнительные испытания.

5.4 Спектр испытаний, которые могут понадобиться для демонстрации сопоставимости биологических ЛС до и после изменений производственного процесса, будет зависеть от:

- стадии производства, на которой внесены изменения;
- потенциального влияния изменений на чистоту, физико-химические и биологические свойства биологического ЛС;
- доступности соответствующих аналитических методик для определения потенциальных изменений биологического ЛС и результатов этих исследований;
- взаимосвязи между параметрами качества, безопасности и эффективности, основанных на общем доклиническом и клиническом опыте.

5.5 Производителю следует оценить при сопоставимости биологического ЛС до и после изменений технологического процесса:

- основные физико-химические и биологические характеристики, касающиеся параметров качества;
- результаты испытаний необходимых полупродуктов на соответствующих стадиях производственного процесса (т.е. активной субстанции и биологического ЛС);
- для анализа различий в биологических ЛС, обусловленных процессами разложения, необходимо проанализировать результаты испытаний стабильности, включая ускоренные, долгосрочные и стрессовые испытания;
- серии, использованные для демонстрации стабильности производства биологических ЛС в соответствии с требованиями ТКП 431 и ТКП 521;
- данные для рассмотрения потенциального «сдвига» параметров качества в отношении безопасности и эффективности, следующих за одним или несколькими изменениями в производственном процессе. Производителю необходимо рассмотреть влияние на качество биологического ЛС уже проведенных ранее изменений, чтобы подтвердить, что не произошло неприемлемое влияние на безопасность и эффективность.

5.6 Производитель должен рассмотреть:

ТКП 513-2013 (02041)

- критические точки контроля производственного процесса, на которых анализируют характеристики продукта, т.е. влияние изменений процесса производства на качество его промежуточных продуктов, а также на сопоставимость последующих стадий производства;
- адекватность контроля в ходе производства, включая критические точки контроля и анализы в ходе производства;
- контроль качества биологического ЛС в ходе производства до и после изменений производственного процесса, который должен быть подтверждён, модифицирован или вновь создан, чтобы поддерживать должное качество продукта.

6 Процедура контроля качества при изменении технологического процесса

6.1 Методики испытаний

6.1.1 Необходимо подобрать и оптимизировать методики испытаний для исследования сопоставимости биологических ЛС до и после изменения производственного процесса, чтобы получить максимальную вероятность обнаружения существенных различий по параметрам качества ЛС, возникших в результате внесённых изменений в производственный процесс.

6.1.2 При исследовании физико-химических свойств и биологической активности, целесообразно применять более чем одну аналитическую методику испытаний для оценки одинаковых показателей качества биологического ЛС, таких как, молекулярная масса, примеси, вторичная (третичная) структура и т.п.

6.1.3 Необходимо максимально увеличить возможность определения того, что различия в биологическом ЛС обусловлены изменением производственного процесса. Поэтому каждый метод должен быть основан на различных физико-химических и биологических принципах сбора данных об одинаковых показателях.

6.2 Пригодность методик испытаний

Производителю следует определить:

- являются ли подобранные методики испытаний подходящими для обнаружения существенных различий по показателям качества биологического ЛС или их следует изменить;

Пример – Если изменение производственного процесса приводит к изменению профиля примесей белков клеток-хозяев, производителю следует подтвердить, что методики испытаний, используемые для количественного определения этих примесей, соответствуют предполагаемым целям. Возможно, для определения новых примесей необходимо изменить методики испытаний.

- если существующие методики испытаний не способны определять изменённые показатели качества ЛС, необходимо добавить и внедрить дополнительные методики испытаний.

6.3 Характеристика биологического ЛС

6.3.1 Физико-химические свойства

6.3.1.1 Производитель должен определить, что структура активной субстанции биологического ЛС (вторичная, третичная или четвертичная) не претерпела изменений. Если структура не может быть определена, испытания биологической активности могут служить индикатором её соответствия.

6.3.1.2 Физико-химическое сравнение свойств включает в себя контроль качества физико-химических параметров и структурной идентификации, связанных с субстанцией веществ и примесей, в том числе определение разложения биологического ЛС с помощью испытаний стабильности.

6.3.1.3 Физико-химическая характеристика должна включать в себя определение состава, физических свойств, первичной структуры и структур более высокого порядка активной субстанции биологического ЛС. Для белков свойственна некоторая степень гетерогенности за счет изменений производственного процесса.

6.3.1.4 Биологическое ЛС может содержать смесь посттрансляционно модифицированных форм активной субстанции, поэтому необходимо изучение и определение этих форм.

6.3.2 Биологическая активность

6.3.2.1 Биологическая активность, полученная в результате испытаний, подтверждающих качество биологического ЛС, должна быть сопоставима с клинической активностью.

6.3.2.2 Производитель должен не ограничивать биологические испытания, так как высокая вариабельность может препятствовать обнаружению различий, возникших в результате изменения производственного процесса.

6.3.2.3 Биологические испытания дополняют физико-химические.

Пример – В качестве вспомогательного теста определения конформационной структуры, могут быть использованы соответствующие биологические методики с подходящей погрешностью и достоверностью для подтверждения того, что изменения производственного процесса не приводят к изменениям в структуре продукта.

6.3.2.4 Физико-химические и биологические испытания могут быть использованы для дополнения доклинических и клинических испытаний.

6.3.2.5 Производитель должен провести ряд исследований биологического ЛС с несколькими биологическими активностями, для установления спектра его активности.

Пример – Производитель должен провести оценку всех значимых видов активностей белков, обладающих несколькими функциональными центрами, которые обеспечивают ферментативную и рецептор-опосредованную активности.

6.3.2.6 Производителю следует подтвердить, что доклиническая или клиническая активность биологического ЛС, полученного по измененной технологии, не подвержена риску.

6.3.3 Иммунохимические свойства

Иммунохимические свойства являются частью характеристики биологического ЛС, полученного по измененной технологии (для антител или лекарственных средств, основанных на антителах).

6.3.4 Чистота, примеси и загрязняющие агенты

6.3.4.1 Информация, полученная по результатам аналитических испытаний биологического ЛС, позволяет оценить его чистоту, наличие примесей и загрязняющих агентов.

6.3.4.2 В биологическом ЛС, полученном по измененной технологии, могут быть обнаружены различия по сравнению с исходным биологическим ЛС. Такие различия должны быть оценены в отношении безопасности и эффективности.

6.3.4.3 В результате изменений производственного процесса могут появиться новые примеси, которые необходимо идентифицировать и охарактеризовать. В зависимости от типа примесей и их количества, может потребоваться проведение доклинических и клинических исследований, чтобы подтвердить, что они не оказывают негативного влияния на эффективность и безопасность биологического ЛС.

6.3.4.4 Необходимо избегать появления примесей и (или) соответствующим образом контролировать их с применением непосредственно в ходе производственного процесса подходящих критериев приемлемости для активной субстанции или биологического ЛС с учетом требований ТКП 520. Новые загрязняющие агенты должны подвергаться испытаниям для оценки их потенциального влияния на качество, безопасность и эффективность ЛС.

6.4 Стабильность

6.4.1 Должно быть оценено влияние на стабильность биологического ЛС любых изменений производственного процесса, которые потенциально могут изменить структуру активной субстанции, чистоту или состав примесей. Испытания стабильности должны позволять определять небольшие различия, которые плохо обнаруживаются во время аналитических исследований.

6.4.2 Ускоренные и долгосрочные испытания стабильности, а также стрессовые испытания, необходимы для установления разложения и обеспечения прямого сравнения ЛС до и после изменений процесса производства.

6.4.3 При нестабильности биологического ЛС необходимо принять дополнительные меры его контроля в производственном процессе и при хранении. Эти испытания должны подтвердить, что подобраны соответствующие условия хранения и контроля качества.

ТКП 513-2013 (02041)

6.4.4 Подбор соответствующих условий хранения и контроля качества. ЛС должен обеспечить достоверную информацию для сравнения биологического ЛС до и после изменений процесса производства. Для этого необходимо определить условия испытаний стабильности биологического ЛС, принимая во внимание требования ТКП 428, ТКП 431 и ТКП 521.

7 Процесс производства

7.1 Производитель должен гарантировать, что процесс производства и связанный с ним процесс контроля качества обеспечивает получение приемлемого по качеству и безопасности биологического ЛС.

7.2 Способы определения влияния любых изменений процесса производства могут быть разными, в зависимости от специфики конкретного производства, объёма знаний производителя о производстве и его производственного опыта, а также информации, собранной во время разработки технологии производства.

7.3 Производитель должен подтвердить, что контроль процесса производства после внесения него изменений обеспечивает эффективный контроль качества продукта по сравнению с оригинальным процессом.

7.4 Необходимо тщательно рассмотреть потенциальные последствия планируемых изменений для дальнейших стадий производства.

Пример – В качестве объекта рассмотрения можно оценить влияние на: время проведения процесса производства, испытания в течении процесса производства, пределы параметров процесса производства, критерии приемлемости, валидацию процесса производства, спецификацию биологического ЛС.

Результаты этого анализа позволят определить, какие испытания должны быть выполнены во время исследований сопоставимости биологических ЛС до и после изменений в процессе их производства, какие критерии приемлемости или аналитические методики для процесса производства или выпуска конечной продукции должны быть пересмотрены, и какие этапы не должны быть затронуты предлагаемым изменением.

Пример – Анализ промежуточных продуктов может указать на потенциальные различия, которые должны быть оценены с целью определения пригодности существующих испытаний для выявления различий в биологическом ЛС. Исключить стадии процесса производства из этого анализа можно только в случае достаточного обоснования.

7.5 Производитель должен подтвердить, что конечные продукты, полученные до и после изменений процесса производства, сопоставимы. Для сопоставления необходимо продемонстрировать, что, например, специфические промежуточные продукты также сопоставимы или, что измененный процесс производства обеспечивает приемлемый уровень устранения примесей, в том числе вновь введенных вследствие изменения процесса производства. Для подтверждения приемлемости изменений процесса производства конечной продукции, обычно используют данные испытаний трех опытно-промышленных серий биологического ЛС.

7.6 При оценке производства следует учитывать следующие факторы: критичность стадии процесса, место внесения изменения и его влияние на другие стадии производства, тип и масштаб изменения процесса производства биологического ЛС.

7.7 Источники информации, характеризующие производство, могут включать в себя: данные, полученные во время разработки и валидационных испытаний технологического процесса небольших масштабов, опыт предыдущих изменений процесса производства, опыт работы с оборудованием в подобных условиях, изменения в аналогичных процессах производства с аналогичными лекарственными средствами и сведения из литературы. Хотя информация из внешних источников полезна в определенной степени, изменения процесса производства касаются только конкретного биологического ЛС.

7.8 Производитель должен доказать, что внесение изменений в процесс производства биологического ЛС, и контроль его качества, не влияет на качество конечной продукции. Если необходимо, изменённые стадии производства должны пройти повторную валидацию.

7.9 Контроль процесса производства, включая критические точки и испытания промежуточной продукции в течении процесса производства, должны гарантировать сохранение надлежащего качества биологического ЛС.

7.10 Для простых изменений процесса производства, повторные испытания и валидация требуются только непосредственно для тех стадий производства, в которые они были внесены. Если изменения влияют более чем на одну стадию производственного процесса, то уместно провести более интенсивные исследования качества измененного биологического ЛС.

7.11 Результаты контроля изменений в процессе производства могут повлечь за собой: разработку изменений технических условий на сырье, исходные материалы, реактивы; проведение подходящих испытаний на микробную и (или) вирусную безопасность банка клеток для производства *in vitro*; дополнительную очистку промежуточной продукции; удаление примесей, например, таких как остаточная ДНК и белки клетки-хозяина; поддержание уровня чистоты биологического ЛС и др.

7.12 Для зарегистрированных биологических ЛС, необходимо проанализировать не менее трех серий после изменения производственного процесса, чтобы продемонстрировать стабильность производственного процесса.

7.13 Для обеспечения анализа изменений технологического процесса и стратегии контроля качества, производитель должен подготовить описание измененного процесса производства, в котором в противопоставительном виде четко освещаются модификации процесса производства и изменения контроля качества биологического ЛС.

8 Исследование сопоставимости во время разработки биологического ЛС

8.1 Исследование сопоставимости необходимо для регистрации биологического ЛС. Оно демонстрирует, что доклинические и клинические данные, имеющиеся для исходного биологического ЛС, применимы и для биологического ЛС, полученного в результате изменений в процессе производства.

8.2 Исследование сопоставимости, проводимые для биологического ЛС на измененной стадии производства, зависят от наличия валидированных аналитических процедур, степени знания биологического ЛС и процесса его производства, опыта производителя.

8.3 Производитель не проводит исследование сопоставимости, если изменения технологического процесса вносятся в разработку перед началом доклинических исследований в связи с тем, что впоследствии будут проведены доклинические и клинические исследования с использованием биологического ЛС.

8.4 Исследование сопоставимости на ранней стадии доклинических и клинических испытаний, не столь обширны, как для регистрируемого биологического ЛС.

8.5 Исследование сопоставимости необходимо при регистрации биологического ЛС, если процесс внесения изменений происходит на поздних стадиях разработки и для регистрации никаких дополнительных клинических исследований не планируется.

8.6 Дополнительные доклинические и клинические исследования биологического ЛС могут быть назначены, исходя из результатов исследования сопоставимости.

8.7 При исследовании сопоставимости во время разработки технологии получения биологического ЛС аналитические методы могут быть не валидированными, но всегда должны быть научно-обоснованными и давать надёжные и воспроизводимые результаты.

8.8 Физико-химические и биологические тесты недостаточны для проведения исследований сопоставимости в начале клинических испытаний, и, следовательно, необходимо проведение доклинических и (или) клинических испытаний.

9 Доклинические и клинические исследования

9.1 Определение сравнимости биологического ЛС может быть основано исключительно на различиях в качестве биологического ЛС, если производитель может гарантировать его сопоставимость путем аналитических исследований.

9.2 Дополнительное проведение доклинических и клинических исследований биологического ЛС после изменений производственного процесса считается целесообразным, когда качество данных аналитических исследований недостаточно для того, чтобы установить сопоставимость биологических ЛС.

9.3 Степень и характер доклинических и клинических исследований определяют в каждом конкретном случае индивидуально.

Основанием проведения токсикологических исследований может послужить тип, характер и степень различия между биологическими ЛС до и после внесения изменений в производственный

Библиография

- [1] Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2 издание, том 1
Общие методы контроля качества лекарственных средств.
Молодечно, 2012.

ТКП 513-2013 (02041)

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н., профессор	Гапанович В.Н.
Научный руководитель разработки, заведующий отделом промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.	Белявский К.М.
Научный руководитель разработки, зам. директора по научной работе Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Андреев С.В.
Заместитель заведующего отделом промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Карпович Н.В.
Старший научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Семашко И.В.
Старший научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Квятковская Н.В.
Научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Костюк И.Н.
Научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Худобченко Л.Г.
Младший научный сотрудник отдела промышленной биотехнологии Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»	Бакуменко А.А.

№ 2023113113659.219097.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркаст"
Дата печати: 13.11.2023 11:36:59 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич