

## **Специальное руководство по фармацевтическим субстанциям, производимым путем культивирования клеток или ферментации (18)**

### **Общие требования (18.1)**

590. (18.10) В пунктах 590-621 настоящих Правил определены специальные требования относительно контроля ФС или промежуточной продукции, которые производятся посредством культивирования клеток или ферментации с использованием природных или рекомбинантных организмов. Указанные требования не должны рассматриваться отдельно от других, поскольку требования, приведенные в других пунктах настоящих Правил, также применимы к такой продукции. Для "классических" процессов получения низкомолекулярных веществ и для процессов, в которых используются рекомбинантные и нерекомбинантные организмы для производства белков и (или) полипептидов, должны применяться одни и те же принципы ферментации, хотя степень контроля при этом будет различной. В данных пунктах указаны эти различия, если они существуют на практике. Степень контроля биотехнологических процессов, используемых для производства белков и полипептидов, выше, чем для классических процессов ферментации.

591. (18.11) Термин "биотехнологический процесс" относится к использованию клеток или организмов, полученных или модифицированных посредством технологии рекомбинантной ДНК, гибридной или другой технологии, с целью производства ФС. ФС, полученные с помощью биотехнологических процессов, обычно состоят из таких высокомолекулярных соединений, как белки и полипептиды, специальные требования в отношении которых приведены в пунктах 590-621 настоящих Правил. По технологии рекомбинантной ДНК также могут быть получены определенные ФС с низкой молекулярной массой, такие как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы. Уровень контроля этих видов ФС аналогичен уровню, применяемому для классической ферментации.

592. (18.12) Термин "классическая ферментация" относится к процессам получения ФС, в которых используются природные микроорганизмы и (или) микроорганизмы, модифицированные общепринятыми методами (например, посредством облучения или химического мутагенеза). ФС, полученные посредством "классической ферментации", обычно являются продуктами с низкой молекулярной массой, такими как антибиотики, аминокислоты, витамины и углеводы.

593. (18.13) Производство ФС или промежуточной продукции из клеточных культур или методом ферментации включает в себя такие процессы, как культивирование клеток или экстрагирование и очистка материала, полученного от живых организмов. Эти процессы могут включать дополнительные стадии, являющиеся частью производственного процесса, такие как физико-химическая модификация. Используемое исходное сырье (среды, буферные компоненты) может обеспечивать возможность роста контаминирующих микроорганизмов. В зависимости от источника, способа получения и предполагаемого применения ФС или промежуточной продукции может быть необходим контроль бионагрузки, контаминации вирусами и (или) эндотоксинами во время производства и мониторинга процесса на соответствующих стадиях.

594. (18.14) Для обеспечения качества промежуточной продукции и (или) ФС на всех стадиях производства должен быть установлен надлежащий контроль. Несмотря на то, что настоящая глава применяется, начиная со стадии культивирования клеток или ферментации, предшествующие стадии (например, создание банка клеток) необходимо

осуществлять при надлежащем производственном контроле. Настоящая глава охватывает культивирование клеток или ферментацию, начиная с того момента, когда из банка клеток извлекают флакон с культурой клеток для использования в производстве.

595. (18.15) Для сведения к минимуму риска контаминации производитель должен использовать надлежащее оборудование и проводить контроль производственной среды. Критерии приемлемости для качества производственной среды и частота контроля зависят от стадии и условий технологического процесса (открытые, закрытые или изолированные системы).

596. (18.16) При технологическом контроле необходимо учитывать:

- поддержание рабочего банка клеток (если он имеется);
- правильный посев и рост культуры;
- контроль критических рабочих параметров во время культивирования клеток или ферментации;
- контроль процесса роста клеток, их жизнеспособности (для большинства процессов культивирования клеток) и продуктивности, где это применимо;
- процедуры сбора и очистки, при которых происходит удаление клеток, клеточных остатков и компонентов сред с одновременной защитой промежуточной продукции или ФС от контаминации (особенно контаминации микробиологической природы) и от ухудшения качества;
- контроль бионагрузки и уровней эндотоксинов (при необходимости) на соответствующих стадиях технологического процесса;
- вопросы вирусной безопасности.

597. (18.17) Там, где это применимо, должно быть доказано, что компоненты сред, белки клеток-хозяев, другие связанные с процессом и сопутствующие продукции примеси и контаминанты удалены.

### **Поддержание банка клеток и ведение записей (18.2)**

598. (18.20) Доступ к банкам клеток должен быть разрешен только лицам, имеющим на это полномочия.

599. (18.21) Банки клеток должны храниться в условиях, специально предназначенных для обеспечения поддержания жизнеспособности клеток и предотвращения контаминации.

600. (18.22) Производитель должен вести и сохранять записи использования и условий хранения флаконов из банков клеток.

601. (18.23) В случае необходимости банки клеток должны периодически проверяться с целью определения их пригодности для использования.

602. (18.24) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования в отношении содержания банков клеток, такие требования должны соблюдаться.

### **Культивирование клеток или ферментация (18.3)**

603. (18.30) Если клеточные субстраты, среды, буферы и газы необходимо добавлять в асептических условиях, то по возможности должны использоваться закрытые или изолированные системы. Если посев в первоначальной емкости или последующие переносы или добавления (в частности, сред, буферов) выполняются в открытых емкостях,

то необходимо осуществлять контроль и соответствующие процедуры для сведения к минимуму риска контаминации.

604. (18.31) Если микробная контаминация может повлиять на качество ФС, то операции с использованием открытых емкостей должны проводиться в боксе, обеспечивающем биологическую безопасность, или в производственной среде, контролируемой таким же образом.

605. (18.32) При работе с культурами клеток персонал должен быть одет в специальную одежду и соблюдать специальные меры предосторожности.

606. (18.33) Для обеспечения постоянства установленного процесса производитель должен контролировать критические рабочие параметры (например, температуру, pH, скорость перемешивания, добавление газов, давление). Также производитель должен контролировать рост, жизнеспособность (для большинства процессов культивирования клеток) и, где это применимо, продуктивность клеток. Критические параметры будут различными от процесса к процессу, и для классической ферментации может не потребоваться контроль определенных параметров (например, жизнеспособности клеток).

607. (18.34) Оборудование, используемое для культивирования клеток, после использования должно быть очищено и стерилизовано. При необходимости оборудование для проведения ферментации также должно быть очищено, подвергнуто санитарной обработке или стерилизовано.

608. (18.35) Питательные среды перед их использованием необходимо стерилизовать для предотвращения неблагоприятного влияния на качество ФС.

609. (18.36) Производитель должен утвердить процедуры для выявления контаминации и определения действий, которые необходимо осуществить. К ним относятся процедуры определения влияния контаминации на продукцию и процедуры деонтаминации оборудования и возвращения его к состоянию, позволяющему использовать это оборудование для производства последующих серий.

610. Производитель должен при необходимости идентифицировать посторонние организмы, обнаруженные в ходе процессов ферментации, и оценить влияние их присутствия на качество продукции. Результаты таких оценок должны быть приняты во внимание при решении вопроса о возможности использования полученного материала.

611. (18.37) Производитель должен сохранять записи случаев выявления контаминации.

612. (18.38) После очистки универсального (предназначенного для производства многих видов продукции) оборудования между циклами по производству разной продукции может потребоваться проведение дополнительных испытаний с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации.

#### **Сбор, выделение и очистка (18.4)**

613. (18.40) Стадии сбора как для удаления клеток или клеточных компонентов, так и для сбора клеточных компонентов после разрушения должны осуществляться с помощью оборудования и в зонах, предназначенных для сведения к минимуму риска контаминации.

614. (18.41) Процедуры сбора и очистки, позволяющие удалять или инактивировать микроорганизм-продуцент, клеточные остатки и компоненты сред (при сведении к минимуму разрушения, контаминации и снижения качества), должны обеспечивать получение промежуточной продукции или ФС постоянного качества.

615. (18.42) После использования все оборудование должно быть очищено и подвергнуто санитарной обработке в установленном порядке. Производство нескольких последовательных серий промежуточной продукции и ФС без очистки оборудования допускается только в том случае, если это не оказывает влияния на их качество.

616. (18.43) При использовании открытых систем очистка должна проводиться в контролируемых условиях производственной среды, обеспечивающих сохранение качества продукции.

617. (18.44) Если оборудование используется для производства различных видов продукции, то могут применяться дополнительные виды контроля, такие как использование специальных хроматографических смол или проведение дополнительных испытаний.

### **Стадии удаления или инактивации вирусов (18.5)**

618. (18.50) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования в отношении удаления или инактивации вирусов, такие требования должны соблюдаться.

619. (18.51) Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их необходимо осуществлять в пределах параметров, прошедших валидацию.

620. (18.52) Производитель должен принимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения потенциальной контаминации вирусами продукции, прошедшей стадии удаления или инактивации вирусов, от продукции, которая эти стадии не прошла. Поэтому обработку в открытых системах необходимо осуществлять в зонах, отделенных от других этапов технологического процесса и имеющих отдельные системы обработки воздуха.

621. (18.53) Одно и то же оборудование, как правило, не используют на различных стадиях очистки. Если необходимо использовать одно и то же оборудование, перед повторным использованием его необходимо надлежащим образом очистить и подвергнуть санитарной обработке. Производитель должен предпринимать надлежащие меры предосторожности для предотвращения возможного переноса вирусов с предыдущих стадий (например, через оборудование или производственную среду).