|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов**

**I. Область применения**

1. Технология производства биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов (далее - "биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты") является критическим фактором, определяющим соответствующий регуляторный контроль. 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 фармацевтических субстанций и биологических лекарственных препаратов.

2. Требования, установленные настоящим Приложением, распространяются на антибиотики на биологических стадиях их производства. Правила производства лекарственных препаратов, полученных из фракционированной донорской крови или плазмы, установлены Приложением 14 к настоящим Правилам, а для нетрансгенных растительных лекарственных препаратов - Приложением 7 к настоящим Правилам.

3. Настоящее Приложение разделено на две основные части:

а) (а) Общее руководство (Часть А) - содержит дополнительные правила производства биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, начиная от контроля посевных культур и банков клеток и заканчивая заключительными операциями и проведением испытаний;

б) (b) Специальное руководство по отдельным типам продукции (Часть В) - содержит дополнительное руководство для отдельных типов биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

4. Область применения настоящего Приложения включает два аспекта:

а) (а) стадия производства: до того момента, пока биологические фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является глава IV настоящих Правил. Правила для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в главе III настоящих Правил;

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

5. Эти два аспекта представлены в таблице № 1. Уровень требований усиливается по мере перехода от ранних к поздним стадиям производства биологических фармацевтических субстанций, однако принципы настоящих Правил должны соблюдаться всегда.

6. Если нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики установлены специальные требования:

а) (а) для тканей и клеток, используемых для производства лекарственных средств, которые становятся биологическими фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов;

б) (b) в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, в которых кровь или компоненты крови используются в качестве исходного сырья в части установления требований к отбору доноров, к качеству и безопасности при заборе, тестировании, обработке, хранении и транспортировке человеческой крови и ее компонентов;

в) (с) для производства и контроля, генетически модифицированных организмов, в отношении которых должна быть обеспечена и соблюдена соответствующая изоляция и другие меры защиты на объектах, где осуществляется какая-либо работа с генетически модифицированными микроорганизмами, в целях установления и соблюдения соответствующего уровня биологической безопасности, - такие требования должны соблюдаться.

Таблица 1. Иллюстративное руководство по производственной деятельности в рамках области применения Приложения 2.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип и источник материалов | Пример продукции | Применение настоящих Правил к стадиям производства (выделено серым фоном) | | | |
| 1.Животного или растительного происхождения: нетрансгенные | Гепарин, инсулин, ферменты, белки, экстракты аллергенов, высокотехнологич-  ные лекарственные средства (АТМР), имунные сыворотки | Сбор растений, органов тканей или жидкостей1 | Резка, 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 главного2и рабочего банков клеток, главного и рабочего вирусных посевных материалов | Культура клеток и/или ферментация | Инактивация при необходимости, изоляция и очистка | Приготовление, наполнение |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

Продолжение таблицы

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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, высокотехнологич-  ные лекарственные средства (АТМР) | Главный и рабочий трансгенный банк | Резка, смешивание и/или первичная обработка | Изоляция, очистка, модификация | Приготовление, наполнение |
| 5.Растительного происхождения: трансгенные | Рекомбинантные белки, вакцины, аллергены | Главный и рабочий трансгенный банк | Выращивание, сбор растений3 | Первичная, экстракция, изоляция, очистка, модификация | Приготовление, наполнение |
| 6.Человеческого происхождения | Ферменты, полученные из мочи, гормоны | Сбор жидкостей4 | 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/клеток6 | Производство векторов5, очистка клеток и обработка. Очистка и обработка производственных векторов5 и клеток. | Генетическая модификация клеток вне организма, создание главного и рабочего банков клеток или клеточного запаса | Приготовление, наполнение |
| Лекарственные препараты терапии соматическими клетками | Донация, поставка и испытания исходных тканей/клеток6 | 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/клеток6 | 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** | | | | | |

Пояснение терминов: см. словарь к Приложению 2.

1См. раздел В1 для границ, в которых применяются принципы настоящих Правил

2См. раздел «Система посевной культуры и банка клеток» для рамок, в которых применяются принципы настоящих Правил

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

3Для выращивания, уборки и первичной обработки, которые осуществляются в полевых условиях, может применяться Руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения

4Применяются принципы настоящих Правил, см. пояснительный текст в разделе «Область применения»

5Когда это вирусные векторы, основной контроль является таким же, как и при производстве вирусов (строка 2 таблицы)

6Человеческие ткани и клетки должны соответствовать требованиям законодательства

**II. Принцип**

7. Производство биологических 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.

8. В отличие от обычных лекарственных средств, производимых с использованием химических и физических методов, способных демонстрировать в субстанций и лекарственных препаратов включает в себя использование биологических процессов и материалов, таких как культивирование клеток или экстрагирование материала из живых организмов. Указанные 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.

9. Материалы, питательные среды и условия культивирования целевых микроорганизмов, культур клеток, вирусов во многом способствуют возможности роста контаминирующих агентов. 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 производитель должен уделять основное внимание планированию технологического процесса, конструкции оборудования, помещений, систем обеспечения, условиям приготовления и добавления буферов и реагентов, отбору проб и обучению персонала.

10. Спецификации на продукцию (в частности, спецификации в общих фармакопейных статьях, фармакопейных статьях, регистрационное досье) должны определять, могут ли (и если могут, то до какой степени и до какой стадии) вещества и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

же они должны быть стерильными. 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).

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

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

13. Биологические лекарственные препараты, в состав которых входят донорские ткани или клетки, как например, определенные высокотехнологичные лекарственные препараты, должны соответствовать требованиям законодательства Донецкой Народной Республики в части прослеживаемости, уведомления уполномоченного органа исполнительной власти о неблагоприятных реакциях и клинических случаях в ходе терапии, а также в части технических требований по идентификации, обработке, предохранению, хранению и транспортировке донорских тканей и клеток. Забор материалов и проведение испытаний должны проводиться в соответствии с системой качества, для которой определены стандарты и технические требования.

14. Биологические фармацевтические субстанции и лекарственные препараты должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики в отношении уменьшения риска передачи возбудителя губчатой энцефалопатии животных и латентных вирусов через лекарственные препараты для медицинского применения и для применения в ветеринарии.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**III. Общее руководство (Часть А)**

**Персонал**

15. (1) Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических 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 охраны окружающей среды.

16. (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 осуществляющие контроль), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также должны проходить регулярные медицинские осмотры.

17. (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.

18. (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.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Помещения и оборудование**

19. (5) Степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду 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 (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

20. (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 может проявиться 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 продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды

(например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных препаратов). 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 настоящим Правилам.

21. (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 также необходимо использовать только специально предназначенные для этого производственные помещения.

22. (8) Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если перечисленные ниже

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

или эквивалентные факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции) являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

а) (а) 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;

б) (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;

в) (с) 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);

г) (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 для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха);

д) (е) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, необходимо 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;

е) (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 (в частности, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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

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

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

25. (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.

26. (12) Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими 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 должны находиться под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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

29. (15) При наличии возможности рекомендуется использовать системы "очистки на месте" и "обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентилей на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

30. (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.

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

32. (18) Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее и (или) 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**

33. (19) Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Можно выделить две большие группы источников:

а) (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) (b) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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

35. (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. Для организации таких программ необходимо получать консультацию соответствующего специалиста. 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), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. Должна быть разработана процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой материал животного происхождения в качестве исходного материала или исходного сырья. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, там где применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем взятии 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 лекарственных средств, использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья, что должно быть оформлено документально.

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

37. (22) Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

38. (23) Особое внимание должно быть уделено выполнению требований нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики, регулирующих вопросы 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 фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

39. (24) Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

40. (25) Для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, должна существовать система их идентификации.

**Документация**

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

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

43. (28) Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются человеческие клетки 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. Одновременно

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

с этим должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата, должны храниться в течение тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических лекарственных препаратов для использования в особых случаях, как например клетки от специально подобранного донора. Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. При производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должна быть обеспечена прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток. Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

**Производство**

44. (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.

45. (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 препаратов 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 исходные материалы**

46. (31) Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходных материалов 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 требования для биологических лекарственных препаратов изложены в главе III настоящих Правил и Приложении 8 к настоящим Правилам, а для биологических фармацевтических субстанций в главе IV настоящих Правил.

47. (32) При оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание необходимо уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами. Также должно быть уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом).

48. (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 настоящим Правилам. 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 фармацевтической субстанции, тогда стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

49. (34) При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, такая стерилизация, при наличии возможности, должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

использоваться другие соответствующие методы, использующиеся для инактивации биологических материалов (в частности, радиация и фильтрация).

50. (35) Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей и клеток. Рекомендуется 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.

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

а) (а) их приобретение, донация и проведение испытаний должно осуществляться в соответствии с нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики. Организации, поставляющие исходное сырье, должны иметь разрешение уполномоченного органа исполнительной власти в соответствии с законодательством Донецкой Народной Республики. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

б) (b) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики;

в) (с) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях по взятию и (или) проверке тканей, в том числе для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток. В таких случаях в соответствии с законодательством Донецкой Народной Республики должно быть назначено лицо, которое отвечает за указанные этапы работы;

г) (d) ответственное лицо в организации по взятию и (или) проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток перед их поставкой производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей и клеток, поставляемых организацией по взятию и (или) проверке тканей, должны быть предоставлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по взятию и (или) проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками. Такая доставка возможна с разрешения ответственного лица в организации по взятию и (или) проверке тканей;

д) (е) транспортировка человеческих тканей и клеток к производственной площадке должно осуществляться в соответствии с соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортировки;

е) (f) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с организации по взятию и (или) проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

ж) (g) должно быть заключено соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями по взятию и (или) проверке тканей, спонсорами, лицами, на имя которых выданы регистрационные удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и уполномоченных лиц).

52. (37) В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

а) (а) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которыми трансфицируют пакующие клетки, и главный банк клеток, используемый для линии пакующих клеток;

б) (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;

в) (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;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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

53. (38) При производственных процессах, в которых клетки человека и животных используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортировки и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства Донецкой Народной Республики.

**Система посевной культуры и банка клеток**

54. (39) Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство биологических 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 препаратов.

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

56. (41) Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в надлежащих 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,

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

реагенты биологического происхождения), от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка, если применимо.

57. (42) После формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению банков 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.

58. (43) Посевные культуры и банки клеток необходимо 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.

59. (44) Лекарственные препараты на основе клеток обычно 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.

60. (45) Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их необходимо содержать 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.

61. (46) Рекомендуется разделять запасы на части и хранить раздельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

62. (47) Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

**Принципы работы**

63. (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.

64. (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.

65. (50) Стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкие исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, при наличии возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкие исходное сырье и исходные 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 поверхностей.

66. (51) Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны при наличии возможности стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам при наличии возможности рекомендуется использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

67. (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.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

68. (53) Если это необходимо, должен осуществляться постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования необходимо соблюдать специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода.

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

70. (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 из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

71. (56) Если материалы, использующиеся для производства и контроля, включая бумажные документы, явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они должны быть соответственно дезинфицированы, или информация должна передаваться другими способами.

72. (57) При инактивации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

73. (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.

74. (59) При применении хроматографических методов используют 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 производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

технологических стадиях. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

75. (60) Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов изложены в Приложении 12 к настоящим Правилам.

76. (61) Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и 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).

77. (62) Работа с контейнерами (например, с ампулами, флаконами), 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 данными рисками должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

78. (63) Необходимо уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись "только для аутологичного применения". Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной упаковке.

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

80. (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**

81. (66) Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

82. (67) В случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

83. (68) Если это допускается регистрационным досье, для определенных типов клеток (например, аутологичных клеток, используемых в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов), которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

84. (69) Для 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 (если применимо).

85. (70) Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок 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 учитывать контроль и характерные свойства исходного сырья и исходных материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Должна проводиться непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например, быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

а) (а) оценка ответственным(-ыми) лицом(-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые должны охватывать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску уполномоченным лицом;

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

86. 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 документально.

**IV. Специальное руководство по отдельным типам продукции (Часть В)**

**Лекарственные препараты животного происхождения (В1)**

87. Настоящее руководство применяется к материалам животного происхождения, в том числе к материалам, полученным из таких предприятий, как скотобойни. Поскольку цепи поставок могут быть обширными и сложными, должны применяться средства контроля, основанные на принципах управления рисками для качества. При этом необходимо учитывать требования действующей фармакопеи, включая проведение соответствующих испытаний на определенных стадиях. Должна вестись соответствующая документация, обеспечивающая прослеживаемость цепи поставок с четким указанием роли каждого участника цепи поставок, включая, как правило, достаточно подробное описание схемы поставок.

88. (1) Необходимо наличие программ мониторинга опасных для человека болезней животных (ветеринарное освидетельствование). При оценке факторов риска должны быть приняты во внимание сообщения заслуживающих доверие источников относительно распространенности заболевания на территории государства, в том числе содержащие информацию о проверке состояния здоровья животных и программе(ах)

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

контроля на государственном и местном уровнях, включая мероприятия контроля источников (например, фермы или загоны для скота), из которых получены животные, и контроль во время транспортировки животных на скотобойню. Одной из организаций, осуществляющей мониторинг заболеваемости животных в мире, является Международное эпизоотическое бюро.

89. (2) Скотобойни должны соответствовать требованиям, установленным нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики, при использовании их в качестве поставщиков тканей животных. Должны быть приняты во внимание сведения от уполномоченного органа исполнительной власти, подтверждающие соблюдение требований безопасности и качества кормов, установленные нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики и (или) других стран, из которых сырье импортируется в Донецкую Народную Республику.

90. (3) Мероприятия по контролю исходного сырья и исходных материалов на таких предприятиях, как скотобойни, должны включать определенные элементы системы управления качеством для обеспечения удовлетворительного уровня профессиональной подготовки персонала, прослеживаемости материалов, контроля и стабильности.

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

92. (5) Должны проводиться постоянные оценки поставщиков исходного сырья и исходных материалов, подтверждающие соблюдение требований контроля исходного сырья и исходных материалов на разных стадиях производства. Производитель должен иметь полную документацию о расследованиях происшествий, проведенных с тщательностью, соответствующей значимости происшествий. Должны существовать

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

системы, обеспечивающие проведение эффективных корректирующих и предупреждающих действий.

93. (6) Клетки, ткани и органы, используемые для производства ксеногенных клеточных лекарственных препаратов, должны быть получены исключительно от животных, которые содержатся в неволе в условиях отсутствия контакта с другими животными и выращиваются специально для этих целей. Ни в коем случае не допускается использование клеток, тканей и органов диких животных или животных со скотобоен. Также не допускается использование тканей животных-основателей (животный организм, несущий чужеродный ген). Необходимо вести наблюдение и документацию относительно состояния здоровья животных.

94. (7) При ксеногенной клеточной терапии и обращении ксеногенных лекарственных препаратов должны соблюдаться требования нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики, касающиеся поставки и испытаний клеток животных.

**Лекарственные препараты аллергенов (В2)**

95. Исходные материалы могут быть произведены путем извлечения из естественных источников или с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

96. (1) Для гарантии соответствия поставки исходных материалов должно существовать их описание, включающее необходимые детали, в частности, общепринятое и научное название, происхождение, природу, пределы содержания контаминантов, метод взятия таких материалов. Материалы животного происхождения 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.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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

**Лекарственные препараты иммунных сывороток животных (В3)**

100. (1) Производитель должен уделять особое внимание контролю антигенов биологического происхождения для гарантии их качества, постоянства и отсутствия побочных агентов. Подготовка материалов, используемых для иммунизации животных (например, использование и (или) ведение антигенов, гаптен-носителей, адъювантов, стабилизирующих агентов), и хранение таких материалов непосредственно перед иммунизацией должно производиться в соответствии с документально оформленными процедурами.

101. (2) Процедуры иммунизации, исследования крови и отбора крови должны проводиться в соответствии с регистрационным досье.

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

**Вакцины (В4)**

103. (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).

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

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

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

107. (5) В случае использования для производства или испытаний микроорганизмов, которым присвоен высший уровень биологической

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

опасности (например, пандемические штаммы) должны быть обеспечены необходимые меры изоляции. Должно быть получено документальное подтверждение разрешения на проведение упомянутых мероприятий от соответствующих уполномоченных органов исполнительной власти. Данная документация должна быть в наличии и доступна для проверки.

**Рекомбинантные продукты (В5)**

108. (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.

109. (2) Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

**Лекарственные препараты моноклональных антител (В6)**

110. (1) Моноклональные антитела могут быть произведены из мышиных или человеческих гибридом или с помощью технологий рекомбинантной ДНК. Для обеспечения безопасности и качества лекарственного препарата должны проводиться соответствующие мероприятия контроля в отношении исходных клеток (в том числе, питающих клеток, в случае их использования) и исходных материалов, используемых для создания гибридомы и (или) линии клеток. Необходимо удостовериться, что данные мероприятия проводятся в утвержденных пределах. Особое внимание должно уделяться 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.

111. (2) Должна быть проведена проверка того, что критерии на промежуточной и конечной стадиях производственного процесса контролируются и находятся в утвержденных пределах.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

112. (3) Производственные условия для приготовления суб-фрагментов антител (например, Fab, scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

**Лекарственные препараты трансгенных животных (В7)**

113. 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.

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

115. (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. Необходимо удостовериться, что любые лекарственные препараты, применявшиеся для лечения животных, не приведут к контаминации производимого лекарственного препарата.

116. (3) Должна существовать документация с родословной от животного-основателя до животных, использующихся для производства. Запрещается смешивание материалов, полученных из разных трансгенных линий животных, так как они происходят от разных животных-основателей.

117. (4) Условия, при которых производится взятие материалов, должны соответствовать нормам регистрационного досье и протокола клинических исследований. График взятия материала и условия, при которых животные могут быть исключены из процесса производства лекарственного препарата, должны соответствовать утвержденным процедурам и критериям приемлемости.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Лекарственные препараты трансгенных растений (В8)**

118. 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.

119. (1) Для предотвращения контаминации главных и рабочих трансгенных банков посторонними материалами растительного происхождения и соответствующими посторонними агентами могут понадобиться дополнительные меры, предшествующие или следующие за мероприятиями, указанными в Общем руководстве (пункты 15-86 настоящего Приложения). Контроль стабильности гена должен проводиться на протяжении определенного количества генераций.

120. (2) Для обеспечения постоянства сбора урожая от разных культур растений 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 выращивания.

121. (3) Должны быть установлены меры предосторожности для защиты культур. По возможности необходимо 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.

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

123. (5) Должны быть зафиксированы условия окружающей среды (температура, дождь), которые могут повлиять на качественные характеристики лекарственного препарата, а также на производственный выход рекомбинантного белка, начиная от времени посева, на протяжении

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

культивирования и до момента сбора и промежуточного хранения собранных материалов. При оформлении указанной документации должны соблюдаться требования нормативных правовых актах Донецкой Народной Республики, регулирующих вопросы выращивания и сбора растений.

**Лекарственные препараты генной терапии (В9)**

124. Существует несколько типов лекарственных препаратов генной терапии (лекарственные препараты генной терапии, содержащие последовательность(ти) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный(ые) микроорганизм(мы) или вирус(ы), и лекарственные препараты генной терапии, содержащие генетически модифицированные клетки), которые охватываются пунктами 124-136 настоящего Приложения. Для лекарственных препаратов генной терапии на основе клеток могут применяться некоторые положения, изложенные в пунктах 137-144 настоящего Приложения.

125. (1) Вследствие того, что клетки, используемые для производства лекарственных препаратов генной терапии, получены или от людей (аутологичные или аллогенные), или от 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. В случае необходимости, должны использоваться вирусные посевные культуры и системы банков клеток.

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

127. (3) Производство и испытание лекарственных препаратов генной терапии требует решения специфических вопросов безопасности и качества готового лекарственного препарата и вопросов безопасности пациентов и

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

персонала. Должен применяться подход, основанный на управлении рисками, для обеспечения безопасности персонала, окружающей среды и пациентов, а также приняты меры контроля соответственно установленному классу биологической опасности. Меры по обеспечению безопасности должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов Донецкой Народной Республики.

128. (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 организовываться 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 не модифицированные организмы.

129. (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. Программа мониторинга состояния производственной среды, если это возможно, должна быть дополнена методами определения присутствия специфических микроорганизмов, культивирование которых производилось.

130. (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.

131. (7) Должен быть предусмотрен план аварийных мероприятий на случай непредвиденного выброса живых микроорганизмов. План должен включать описание методов и процедур по изоляции микроорганизмов, защите операторов, уборке, по 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.

132. (8) Должны быть предусмотрены меры для отделения помещений для производства вирусных векторов от других зон. Эффективность мер, используемых для разделения, должна быть доказана. Везде, где это применимо, следует использовать закрытые системы. Должен быть

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

предотвращен выброс вирусного материала при отборе образцов, введении добавок и передаче материалов.

133. (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.

134. (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.

135. (11) Перевозка лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, должна соответствовать требованиям законодательства.

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

а) (а) такой процесс должен происходить в помещениях, предназначенных для данных действий и имеющих соответствующий уровень изоляции;

б) (b) необходимо принять меры (включая требования, указанные в пункте 24 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;

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

**Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии (В10)**

137. Для лекарственных препаратов генетически модифицированных клеток, которые не определены как лекарственные препараты генной терапии, могут применяться пункты 124-136 настоящего Приложения.

138. (1) Для производства данных лекарственных препаратов по возможности должны быть использованы разрешенные источники (например, разрешенные к применению лекарственные средства или медицинские изделия) дополнительных материалов (в частности, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов, поддерживающих систем, матриц).

139. (2) В случае если изделия, включая те, которые производят на заказ, являются составной частью готовой продукции, должны соблюдаться следующие требования:

а) (а) между производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно быть заключено соглашение, содержащее достаточную информацию о медицинском изделии, для того, чтобы избежать изменения его свойств во время производства высокотехнологичного лекарственного препарата. Указанное соглашение должно содержать требование о контроле изменений, предложенных для медицинского изделия;

б) (b) соглашение производителем лекарственного препарата и производителем медицинского изделия должно также предусматривать обмен информацией об отклонениях, имевших место при производстве медицинского изделия.

140. (3) Вследствие того, что соматические клетки получены или от людей (аутологичные или аллогенные) или от 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.

141. (4) Если невозможно провести стерилизацию готового лекарственного препарата при помощи стандартных методов, например фильтрацией, стадии технологического процесса должны быть проведены в асептических условиях.

142. (5) Должное внимание необходимо 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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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 хранения этих лекарственных препаратов должны использоваться документально оформленные процедуры.

143. (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.

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

**V. Термины и определения**

145. Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

*адъювант* - химическое или биологическое вещество, усиливающее иммунную реакцию на антиген;

*аллергены* - вещества антигенной или гаптенной природы, способные сенсибилизировать организм и вызывать аллергию;

*аллергоиды* - химически измененные аллергены с пониженной реактивностью иммуноглобулина Е (IgE);

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

*банк клеток* - совокупность соответствующих контейнеров, хранящихся в определенных условиях, содержимое которых имеет однородный состав. Содержимое каждого контейнера представляет собой кратный единый пул клеток;

*биологическая фармацевтическая субстанция* - фармацевтическая субстанция, произведенная с использованием биологического источника или экстрагированная 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 её производства;

*биологический лекарственный препарат* - лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция которого является биологической фармацевтической субстанцией;

*бионагрузка* - уровень и вид микроорганизмов (например, неприемлемые или допустимые микроорганизмы), которые могут присутствовать в исходном сырье, исходном сырье для производства фармацевтической субстанции, промежуточной продукции или в фармацевтической субстанции. Бионагрузку не следует считать контаминацией, если ее уровни не превышают установленные предельные значения или не обнаружены микроорганизмы, определяемые как недопустимые;

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

*вирусный вектор* - 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* - процесс, при котором процедуры проводятся на тканях или клетках вне живого организма с последующим возвратом тканей или клеток в живой организм;

*внутри живого организма* - процедуры, проводимые внутри живых организмов;

*вспомогательные вещества* - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств, кроме фармацевтических субстанций и упаковочного материала;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

*гаптен* - молекула с низкой молекулярной массой, не являющаяся антигеном по своей природе до момента конъюгации с "молекулой-носителем";

*ген* - последовательность ДНК, кодирующая один или несколько белков;

*генетически модифицированный организм (ГМО)* - любой организм, за исключением организма человека, в котором генетический материал был изменен таким образом, что достичь такого изменения в результате естественного скрещивания и (или) естественной рекомбинации невозможно;

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

*главный банк клеток* - аликвота одного пула клеток, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

*главный вирусный посевной материал* - аликвота одного пула вирусов, который был получен из конкретного клона вирусов при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

*главный трансгенный банк* - аликвота одного пула клеток трансгенных растений или животных, который был получен из конкретного клона клеток при определенных условиях, распределенная во множество контейнеров и хранящаяся при определенных условиях;

*закрытая система* - система, в которой фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат не имеют непосредственного контакта с производственной средой;

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

*зооноз* - инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые могут передаваться человеку;

*использование в условиях изоляции* - 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 охраны окружающей среды;

*исходные материалы* - все материалы, из которых лекарственное средство или фармацевтическая субстанция производится или

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

экстрагируется, за исключением упаковочных материалов. 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* - первичные клетки, размножившиеся до заданного количества клеток, разделенные на аликвоты и используемые в качестве исходного материала для производства ограниченного количества серий лекарственных препаратов на основе клеток;

*ответственное лицо* - специально назначенное лицо в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, которое несет ответственность за:

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

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

выполнение в организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, всех требований законодательства Донецкой Народной Республики. Ответственное лицо должно отвечать следующим условиям в отношении квалификации:

иметь высшее медицинское, фармацевтическое или биологическое образование;

иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях соответствующего профиля.

Указанные выше обязанности ответственного лица, могут быть переданы другим лицам, имеющим соответствующую квалификацию и стаж работы для выполнения этих обязанностей.

Организации по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должны сообщать в уполномоченный орган исполнительной власти фамилию, имя и отчество (при наличии) ответственного лица, а также

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

лиц, которым переданы обязанности ответственного лица, вместе с информацией о конкретных обязанностях, которые на них возложены.

Если ответственное лицо или лица, которым переданы обязанности ответственного лица, заменяются на постоянной или временной основе другим лицом, организация по производству биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должна сразу уведомить уполномоченный орган исполнительной

власти о фамилии, имени и отчестве (при наличии) нового ответственного лица и дате его назначения;

*перенос генов* - процесс переноса гена в клетки, включая 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 называться "трансформированные клетки";

*питающие клетки* - 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* - часть ДНК, обычно существующая в бактериальной клетке в виде кольцевой структуры, отделенной от клеточной хромосом. 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;

*помещение для производства нескольких лекарственных препаратов* - помещение для последовательного производства или производства по принципу кампаний различных групп биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, в котором комплект используемого оборудования может быть специализированным или неспециализированным для каждой отдельной группы субстанций или лекарственных препаратов;

*преднамеренный выброс* - преднамеренный выпуск в окружающую среду генетически модифицированных организмов, для которых не используются специальные меры изоляции для ограничения распространения

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

этих организмов и обеспечения безопасности населения и окружающей среды;

*производство по принципу кампаний* - 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;

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

*рабочий банк клеток* - 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* - 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* - 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* - животные материалы (например, куры, эмбрионы или культуры клеток), использующиеся для производства или контроля качества биологических лекарственных препаратов, полученные из групп животных (например, стад или стай), 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, несвободными от специфических патогенов;

*соматические клетки* - все клетки тела человека или животного, кроме репродуктивных клеток. Эти клетки могут быть аутологичными (от того же

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 2**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 278 часть II раздела IV) |

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* - организм, содержащий в своей обычной генетической структуре чужеродный ген для экспрессии биологических фармацевтических материалов;

*уровень биологической безопасности* - 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)* - культура, содержащая одинаковые микроорганизмы и не контаминированная любыми другими организмами.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой