

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 606:615.07

Тулина М.А., Пятигорская Н.В.

### РАЗРАБОТКА ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

*Институт фармации и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия*

*В статье представлен гармонизированный с международными требованиями проект Правил надлежащей практики производства биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), включающий специфические требования к донорам, процедуре забора биоматериала и его транспортировки на производство, системе управления рисками, системе прослеживаемости, процессингу, обоснование минимально манипулированных БМКП, требования по входному контролю, внутрипроизводственному контролю и контролю готового БМКП, фармакобезопасности.*

**Ключевые слова:** биомедицинские клеточные продукты, нормативное правовое регулирование, надлежащее производство, система менеджмента качества, фармаконадзор

### DEVELOPMENT OF GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS

Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V.

*Institute of Pharmacy and Translational Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical  
University, Moscow, Russia*

*The article presents the essence of draft of the Guidance of good manufacturing practices of biomedical cell products (BMCP) (GMP/GTP guideline) harmonized with the international requirements, which contains the basic quality and safety standards of clinical application of these products. These regulations prescribe the requirements for institutions engaged in one or more stages of BMCP production and allow to avoid any risk of contamination of cells, tissues and finished product.*

*The aim of this work is to develop a methodology for BMCPs' quality assurance framework.*

*Materials and methods. The main subjects of research are national and international laws and regulations, publications on quality assurance systems of cell products, problems of BMCP manufacturing and validation.*

*Results. The draft Guidance of good manufacturing practices of BMCP (GMP/GTP guideline), including specific requirements to donor determination, biomaterial sampling and its transportation to the manufacture, to risk management system, traceability system, to processing, definition of minimally manipulated BMCP, requirements to incoming control, continuous in-process control and control of finished BMCP, to pharmacovigilance system were developed. Specific features of the manufacture of test products for non-clinical and clinical studies are described. Assessment elements for certification prior to release of each batch of test BMCP were clarified. Recommendations on the introduction of a product coding system according to ISBT 128 Standard are given in this work.*

**Key words:** biomedical cell products, legal regulation, good manufacturing, quality management system, pharmacovigilance

#### ВВЕДЕНИЕ

Клеточные технологии – инновационное направление регенеративной медицины, которое в настоящий момент проходит стадию бурного развития [5]. Поэтому обращение биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) – продуктов этих технологий – должно соответствовать требованиям, которые обеспечили бы эффективность и безопасность их применения в медицинской практике.

БМКП – сложные продукты, создание которых состоит в последовательном включении в них различных компонентов и с неизбежным привлечением дополнительных фундаментальных исследований [1]. Производство БМКП – многоэтапный технологический цикл с контролем качества и безопасности на

разных стадиях их создания и с обеспечением условий хранения и транспортировки. Исходя из этого, каждый этап жизненного цикла БМКП в отечественной фармацевтической промышленности требует четких методологических основ и нормативов системы обеспечения качества.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными объектами исследования являлись законодательные и нормативные акты Российской Федерации, официальные документы Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международной кон-

ференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям в области производства лекарственных средств (PIC/S), Международной фармацевтической федерации (FIP), Международной организации по фармацевтическому инжинирингу (ISPE), а также публикации по системам обеспечения качества клеточных продуктов, проблемам организации производства и валидации.

Основные методы исследования: контент-анализ; методы менеджмента качества; статистические методы; методы анализа рисков; метод «Бережливое производство»; метод «PDPC» (Блок-схема процесса принятия решений); методы планирования и проведения валидации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ показал, что международные подходы к регулированию препаратов на основе человеческих клеток и тканей пока ещё развиваются. Ключевым требованием является соответствие стандартам осуществления надлежащей лабораторной, производственной, клинической, тканевой практики. Основные методы в имеющихся руководствах разных стран похожи и основаны на методологии управления рисками.

Разработан гармонизированный с международными требованиями проект Правил надлежащей практики (Правил GMP/GTP) производства БМКП, включающий требования к системе качества производства, системе управления рисками, системе прослеживаемости, требования по входному контролю биоматериала и вспомогательных веществ, внутрипроизводственному контролю и контролю готового продукта, упаковке и маркировке, хранению и транспортировке биообразцов и готовых БМКП.

Определены требования к донору биоматериала, критерии оценки его пригодности на основании медицинского обследования и лабораторных анализов, исключающие риск передачи инфекционных и иных заболеваний посредством:

- тщательного обследования потенциальных доноров (сбор социальной информации о доноре, проведение физикального обследования и соответствующих анализов);
- проведения процедуры получения информированного согласия перед забором;
- следования СОПам по процедуре забора биоматериала;
- обработки персональных данных и их хранения в валидированной компьютеризированной системе;
- обеспечения конфиденциальности между донором и реципиентом и защиту информации;
- обеспечения прослеживаемости данных донора при дальнейшем использовании полученных образцов [9].

Предложены требования к процедуре получения биоматериала и его транспортировке на производство, причём учреждения, где осуществляется забор биоматериала, должны быть аттестованы, а также должны обладать лицензией на данный вид деятель-

ности. Качество воздуха в помещениях, где осуществляется забор биоматериала, должно соответствовать классам чистоты А/В (класс 5 ИСО – чистота воздуха асептических операционных помещений). Кроме того, специфические требования предъявляются к персоналу и лицу, ответственному за качество полученных биообразцов [2, 12, 13].

Транспортировка биообразцов должна осуществляться в специальных транспортных термоизоляционных контейнерах или рефрижераторах с соблюдением санитарно-гигиенических требований [12].

Условия транспортировки/хранения, упаковка, маркировка и сопроводительная документация биообразцов регламентируются спецификацией. Время от момента забора биоматериала до его доставки в лабораторию/на производство обычно составляет не более 2 суток для охлаждённых (температура 2,0–8,0 °С) и замороженных/криоконсервированных (температура –18÷–196 °С) проб по системе «холодовой цепи». При регистрации поступления биоматериала на производство указывают поставщика и условия транспортирования [13].

Процессинг БМКП подразумевает любую деятельность, осуществляемую с клетками, тканями и продуктами на их основе, за исключением забора, скрининга донора, изучения пригодности донора, хранения, маркировки, упаковки, распределения:

- подготовка;
- стерилизация;
- инактивация и удаление посторонних агентов;
- операции по обработке и введению вспомогательных веществ;
- операции по обеспечению сохранности при хранении (в т. ч. криоконсервация) [8].

Процессинг часто включает децеллюризацию, ферментативное расщепление, обработку, магнитно-активированное сепарирование, иммунофлюоресцентное сепарирование, культивирование, криоконсервирование и т. д. [13].

На основе анализа этих процедур делается заключение об отнесении продукта к минимально манипулированным или иным. Для структурных тканей (костная ткань, кожа, хрящевая ткань, жировая ткань, хрящевая ткань и др.) минимальное манипулирование обозначает, что процессинг не изменяет первоначальные характеристики ткани, относящиеся к пригодности ткани, для реконструкции, восстановления или замещения. Для клеток и неструктурных тканей (пуповинная кровь, пунктат костного мозга, амниотическая жидкость и др.) минимальная манипуляция обозначает, что процессинг не изменяет соответствующие биологические характеристики клеток и тканей.

Для структурных тканей минимальной манипуляцией является разделение ткани на составные части, высушивание (например, кожный материал), при котором сохраняются характеристики, касающиеся способности клеточного материала для реконструкции. Выделение из ткани (например, из жировой) стволовых клеток считается более чем минимальной манипуляцией, т. к. в данном случае теряется исходная функция ткани, такая как амортизация, опорная функция и т. д.

Примерами биологических характеристик клеток и неструктурных тканей являются дифференциация, потенциал пролиферации и метаболической активности. Процессинг, который изменяет данные характеристики, будет являться большим, чем минимальная манипуляция. Например, получение высокой концентрации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) посредством афереза считается минимальной манипуляцией. Культивирование клеток на питательных средах с факторами роста для достижения большого количества клеток считается более чем минимальными манипуляциями, т. к. процессинг влияет на выработку внутриклеточных и поверхностных белков и других маркеров клеточной линии, состояние активации и пролиферации, изменяя тем самым биологические характеристики клеток, мультипотентности и способности к самообновлению [13].

Описана система качества на производстве с учётом специфики БМКП [2, 11, 12, 14]:

1. Значимое внимание должно уделяться внутрипроизводственному контролю после каждой критической операции (активация, стимуляция, культивирование, криоконсервация и т. д.), т. к. из-за отсутствия достаточного количества материала или короткого срока годности некоторые аналитические данные используются в качестве критериев к выпуску готового продукта в обращение.

2. В системе обеспечения качества БМКП вводится новое понятие «прослеживаемость», которое гарантирует полную идентификацию продукта от донора до реципиента и наоборот, позволяет проводить ретроспективный анализ всего жизненного цикла БМКП. Предлагается система уникального кодирования и валидации всех электронных систем каждого этапа производства и контроля качества продуктов.

3. Для того чтобы сертифицировать партию БМКП как пригодную к выпуску, Уполномоченное лицо на основании анализа сопутствующей документации готового БМКП (идентичность, чистота, активность, содержание вспомогательных веществ, примеси, стерильность, жизнеспособность клеток) даёт письменное разрешение (сертифицирует) на выпуск партии в обращение.

4. Типичные валидационные характеристики аналитических методик определяются с учётом специфики БМКП.

5. Риски, связанные с БМКП, могут включать в себя нежелательную иммуногенность, риск развития опухоли, незапланированное биораспределение, образование эктопической ткани, загрязнение во время производственного процесса, токсичность, отсутствие прослеживаемости. При разработке программы минимизации рисков следует учитывать происхождение клеток, производственный процесс, неклеточные компоненты и терапевтическое применение.

6. С целью обеспечения возможности выпуска готовой продукции одновременно с завершением технологических операций рекомендуется применение мер непрерывного мониторинга процесса с применением технологии анализа процессов PAT (Process Analytical Technology): обеспечение непрерывной, в реальном режиме времени, поддержки качества и

автоматизации процесса контроля на всех стадиях производства БМКП.

В системе оборудования рекомендовано свести к минимуму непосредственный контакт оборудования и многоцветных материалов с компонентами БМКП и продуктами производства. Необходимо отдать предпочтение использованию одноразовых расходных материалов. Допускается использование барьеров ограниченного доступа RABS (Restricted Access Barriers Systems) [13], когда критические процессы выполняются оператором вручную. В этом случае RABS обеспечивают высокий уровень защиты продукта от оператора. Эти системы обычно устанавливаются в чистых зонах типа C (класс 7 ИСО) и представляют собой комбинированное использование защитных экранов с подачей в рабочую зону воздуха, отфильтрованного через HEPA-фильтры. С помощью RABS устанавливается комбинированный физический и аэродинамический барьер между оператором и продуктом за счёт применения положительного перепада давления отфильтрованного воздуха. Это позволяет создать рабочую зону для выполнения асептических процессов, соответствующую зоне типа A (класс 5 ИСО) [5, 16].

В системе документации предложено содержание основных регламентирующих и результирующих документов на различных этапах производства БМКП [3]. Отражены требования по содержанию технологического регламента и СОПов для производства БМКП, документации по медицинскому обследованию донора клеток и тканей, протоколов по забору биоматериала, процессингу, транспортировке и клиническому использованию БМКП. Даются рекомендации по содержанию характеристик клеточной линии и готового БМКП [7].

Даны рекомендации по сбору и анализу информации о серьёзных нежелательных событиях (СНС), возникающих при производстве БМКП, и реакции (СНР) – при их клиническом применении, которые должны быть незамедлительно представлены в Уполномоченный орган, а именно:

- переданная бактериальная инфекция;
- переданная паразитарная инфекция;
- переданное злокачественное новообразование;
- иные переданные заболевания (например, иммунологические и генетические заболевания);
- иные нежелательные реакции (например, сердечно-сосудистая, лёгочная, неврологическая токсичность аллергическая реакция/гиперчувствительность) [10].

Любые события, которые имеют последствия или потенциальные последствия для качества и безопасности клеток и тканей, следует рассматривать как СНС, и они подлежат отчётности в Уполномоченные органы. Примерами могут служить:

- распределение несоответствующих клеток, тканей и продуктов на их основе для клинического применения, даже если они не были использованы;
- событие, которое привело к потере каких-либо незаменимых аутологических клеток или тканей или высоко совместимых (т. е. предназначенных для конкретного реципиента) аллогенных клеток и тканей;

• событие, которое привело к потере значительного количества несовместимых аллогенных клеток и тканей [10, 11].

Каждое учреждение должно разработать и поддерживать систему фармаконадзора, назначить уполномоченное лицо по фармаконадзору с требуемой квалификацией.

Наиболее уместным считается использование для доклинических исследований гомологичных БМКП, полученных из того же типа животных клеток или тканей по схожей технологии, аналогичных по составу, фармакологическим и токсикологическим свойствам. Сопоставимость БМКП и продукта-гомолога в данном случае должна быть оценена в первую очередь на предмет прогнозирования безопасности и эффективности для человека. В большинстве случаев рекомендуется организация GMP/GTP сертифицированного производства БМКП, предназначенных для доклинических исследований.

Производство БМКП для клинических исследований осложнено отсутствием стандартизированных процедур, различием в схемах клинических исследований, необходимостью рандомизации и кодирования, неполноценной валидацией и отсутствием полных данных об эффективности и токсичности. Особенностью процедуры выпуска исследуемого БМКП является её двухэтапность. Уполномоченное лицо выпускает партию продукта в соответствии с настоящими правилами, досье на БМКП и законодательством, Спонсор – для применения в протокол клинического исследования.

Элементы оценки каждой партии исследуемого БМКП для сертификации перед выпуском включают:

1. Документацию, включая протоколы по контролю исходных и вспомогательных материалов и готового продукта, внутрипроизводственного контроля, соответствие со спецификациями, протоколом и рандомизационными процедурами. Записи должны включать все отклонения и запланированные изменения.

2. Производственные условия (чистоту инструментов, оборудования, помещений, мониторинг условий окружающей среды и т. д.).

3. Валидацию методик, помещений, процессов.

4. Экспертизу готовых упаковок.

5. Отчёты о стабильности.

6. Контроль условий хранения и транспортировки.

7. Аудиторские отчёты, касающиеся системы качества производителя.

8. Иные факторы, которые, по мнению Уполномоченного лица, имеют отношение к качеству партии.

В целях обеспечения стандартизации прослеживаемости БМКП, в т. ч. через международные границы, рекомендуется внедрение системы кодирования продуктов согласно стандарту ISBT 128. Штриховое кодирование осуществляется посредством комбинации уникального идентификационного номера донации (DIN) и кода продукта. DIN включает идентификационный номер учреждения, год забора биоматериала, серийный номер и контрольные цифры

для предотвращения неправильного считывания кода. Так как все продукты, полученные от одной донации, имеют один DIN, уникальность каждого продукта достигается посредством совмещения DIN и кода продукта (состоит из номера типа продукта, номера типа донации (аутологичная, аллогенная) и уникальных контрольных цифр). Кроме того, отдельными штрихкодами наносятся дата забора биоматериала/срок годности и данные о группе крови и резус-факторе [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правила разработаны в рамках Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. для реализации Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Отдельные положения предложенных Правил могут быть использованы как основа для разработки технологических регламентов производства БМКП.

## ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Брюховецкий А.С. Мнения специалистов // Клеточная и тканевая инженерия. – 2010. – № 5 (4). – С. 9–15.

Bryukhovetskiy AS. (2010). Expert opinions [Mneniya spetsialistov]. *Kletochnaya i tkanevaya inzheneriya*, 5 (4), 9-15.

2. О биомедицинских клеточных продуктах: Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ // Российская газета. – 2016. – № 139.

On biomedical cellular products: Federal law N 180-FZ d.d. June 23, 2016 [O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh: Federal'nyy zakon ot 23 iyunya 2016 g. № 180-FZ]. *Rossiyskaya gazeta*, (139).

3. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. ОСТ 64-02-003-2002. – М.: Изд-во Министерства промышленности, науки и технологии РФ, 2002. – 84 с.

Medical industry products. Technological regulations of the production. Branch standard 64-02-003-2002. (2002). [*Produktsiya meditsinskoy promyshlennosti. Tekhnologicheskie reglamenti proizvodstva. OST 64-02-003-2002*]. Moskva, 84 p.

4. Система менеджмента качества. Требования. ГОСТ Р ИСО 9001-2011. – М.: Стандартинформ, 2012. – 28 с.

Quality management system. Requirements. Federal standard RISO 9001-2011. (2012). [*Sistema menedzhmenta kachestva. Trebovaniya. GOST R ISO 9001-2011*]. Moskva, 28 p.

5. Скворцова В.И. Современный этап развития биомедицины // Журнал «Медицина». – 2015. – № 3 (4). – С. 1–7.

Skvortsova VI. (2015) Current stage of the development of biomedicine [Sovremennyy etap razvitiya biomeditsiny]. *Zhurnal "Meditsina"*, 3 (4), 1-7.

6. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002. – М.: Изд-во стандартов, 2002. – 40 с.

Clean rooms and associated controlled environments. Part 4. Design, construction and start-up. Federal Standard R ISO 14644-4-2002. (2002). [*Chistyie pomeshcheniya i svyazannye s nimi kontroliruemye sredy. Chast' 4. Proektirovanie, stroitel'stvo i vvod v ekspluatatsiyu. GOST R ISO 14644-4-2002*]. Moskva, 40 p.

7. Commission Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. (2005). *Official Journal of the European Union*, L102, 48-58.

8. Guidance for industry: Current Good Tissue Practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). (2011). *US Food and Drug Administration*

9. Guidance for industry: Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). (2007). *US Food and Drug Administration*, 70 p.

10. Guidance for industry: Investigating and reporting adverse reactions related to human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) regulated solely under Section 361 of the Public Health

Service Act and 21 CFR Part 1271. (2015). *US Food and Drug Administration*, 20 p.

11. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Part I, Annex 2. Manufacture of biological medicinal substances and products for human use. (2014). *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)*, 180 p.

12. Guideline on human cell-based medicinal products. (2008). *EMA, Committee for Human Medicinal Products*, 25 p.

13. Günther C, Huss R, Hauser A. (2016) Advances in pharmaceutical cell therapy: principles of cell-based biopharmaceuticals. *World Scientific*, 524 p.

14. Kolkundkar US, Gottipamula A, Majumdar J. (2014). Cell therapy manufacturing and quality control: current process and regulatory challenges. *J. Stem Cell Res. Ther.*, 260, 75-82.

15. Labeling of cellular therapy products. (2013), ISBT 128 Standard. ICCBBA, ST-004, 39, 123 p.

16. WHO Expert Committee on Biological Standardization. (2016). WHO good manufacturing practices for biological products: sixty-sixth report. Annex 2, WHO Technical Report Series № 999. Geneva, 292 p.

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

**Тулина Мария Александровна** – аспирант Института фармации и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (117418, г. Москва, Нахимовский пр., 45; e-mail: mari\_bel\_90@mail.ru)

**Tulina Maria Aleksandrovna** – Postgraduate at the Institute of Pharmacy and Translational Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (117418, Moscow, Nakhimovskiy pr., 45; e-mail: mari\_bel\_90@mail.ru)

**Пятигорская Наталья Валерьевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры промышленной фармации, заместитель директора по научной работе Института фармации и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (e-mail: osipova-mma@list.ru)

**Pyatigorskaya Natalia Valerievna** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor at the Department of Industrial Pharmacy, Deputy Director for Science of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (e-mail: osipova-mma@list.ru)