2.3.19.16. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ

Общая фармакопейная статья приводится для информации.

В общей фармакопейной статье представлены основные требования к действующим (активным) веществам и лекарственным препаратам бактериофагов (лекарственным препаратам для фаговой терапии) для медицинского применения, а также к их производству и контролю.

Рекомендации данной общей фармакопейной статьи не исключают возможность использования альтернативных методов получения и контроля при соответствующем обосновании.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бактериофаги (фаги) представляют собой вирусы, инфицирующие бактерии (бактериальные клетки–хозяева) и использующие их для репликации. Фаги состоят из генома, включающего одно- или двухцепочечную ДНК или РНК, инкапсулированную в белковый капсид.

Лекарственные препараты бактериофагов применяют для лечения или профилактики бактериальных инфекций человека. Фаги могут быть как природного происхождения, так и генетически модифицированными. Лекарственные препараты бактериофагов могут иметь в своем составе один фаг (штамм бактериофага) (одно действующее (активное) вещество фаговой терапии), или смесь фагов, а также вспомогательные вещества. Лекарственные препараты бактериофагов представлены в различных лекарственных формах и предназначены для различных путей введения.

2. ПРОИЗВОДСТВО

2.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Фаги получают путём размножения в штамме бактерии-хозяина и очищают с использованием подходящих методов.

Производственный процесс должен обеспечивать получение лекарственного препарата бактериофага(ов) постоянного качества и

стабильности. Соответствующий внутрипроизводственный контроль должен осуществляться в соответствующие временные точки и(или) на основных промежуточных этапах производства.

Производство лекарственных препаратов бактериофагов должно быть основано на надлежащим образом охарактеризованной системе банков бактериальных клеток и посевных культур фагов с использованием пары бактерии-хозяина и фага, для которой была подтверждена пригодность. Как правило, используют двухуровневую систему (с использованием и главного, и рабочего банков бактериальных клеток и (или) посевных культур фагов), допустимо использование одноуровневой системы (с использованием только главного банка клеток и (или) посевной культуры фагов) при соответствующем обосновании.

Лекарственные препараты бактериофагов могут быть произведены с использованием клинически значимых штаммов бактерий или изготовлены для определённого пациента или для нескольких пациентов, в зависимости от конкретных клинических потребностей.

Для обеспечения надлежащего качества лекарственных препаратов бактериофагов необходима соответствующая система качества. Структура и масштаб применения системы качества определяется рисками для пациента, например бактериальной и(или) грибковой контаминацией. Оценка таких рисков используется для определения уровня риска и необходимого уровня обеспечения качества для достижения надлежащего качества лекарственного препарата.

2.2. БАНКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Бактериальные клетки-хозяева, используемые для производства лекарственных препаратов бактериофагов, должны быть подробно охарактеризованы. Информация должна содержать сведения об источнике бактериального штамма, его последующих пассажах и других процедурах, а также о методах, используемых для характеристики штамма. Характеристика должна включать определение чувствительности к антибиотикам,

определения нуклеотидных последовательностей хромосомы (хромосом) и плазмид. Следует использовать бактериальные штаммы, геном которых не содержит последовательности, кодирующие нежелательные факторы (например, профаги, детерминанты устойчивости к антибиотикам, токсины и т.д.), если иное не обосновано.

Бактериальные клетки-хозяева, используемые для производства лекарственных препаратов бактериофагов должны быть получены из хорошо охарактеризованного главного банка бактериальных клеток, иметь клональное происхождение и соответствовать следующим требованиям:

Идентификация. Подлинность подтверждают подходящим методом.

Отсутствие посторонних микроорганизмов. Отсутствие контаминации посторонними микроорганизмами определяют методом посева или другим подходящим методом.

Жизнеспособность. Количество жизнеспособных клеток определяют чашечным методом или другим подходящим методом подсчёта жизнеспособных клеток.

Чувствительность к фагу. Чувствительность штамма бактерий к действующему (активному) веществу лекарственного препарата бактериофага подтверждают методом подсчёта бляшек или другим подходящим методом.

Отсутствие индуцируемых профагов (если применимо). Должно быть подтверждено отсутствие фаговых частиц (профагов), отрицательно влияющих на качество лекарственных препаратов бактериофагов.

Если для производства используют рабочий банк бактериальных клеток, он должен быть клональным производным главного банка бактериальных клеток и соответствовать требованиям, предъявляемым к главному банку бактериальных клеток.

2.3. ПОСЕВНЫЕ КУЛЬТУРЫ ФАГОВ

Посевные культуры фагов, используемые при производстве лекарственных препаратов бактериофагов, должны быть получены от одного фагового клона и подробно охарактеризованы. Информация должна содержать сведения об источнике фага, его нуклеотидной последовательности и чувствительных бактериальных видах и(или) штаммах. Другие характеристики, например, морфология бляшек или морфология фага, определяют при необходимости.

Следует использовать фаги, геном которых не содержит последовательности, кодирующие известные нежелательные генетические факторы, например, детерминанты устойчивости к антибиотикам, токсины или модули лизогении, не используют, если иное не обосновано. Для генетически или химически модифицированных фагов модификации должны быть описаны, эффект охарактеризован.

Главная посевная культура фага должна соответствовать следующим требованиям:

Идентификация. Подлинность посевной культуры фага подтверждают подходящим методом.

Микробиологическая чистота. Отсутствие контаминации микроорганизмами подтверждают подходящим методом.

Чистота фага. Отсутствие посторонних (внешних) фаговых загрязнений подтверждают подходящим методом. Однако, при использовании клинических изолятов, в которых могут присутствовать внутренние фаги, их наличие в таком случае должно быть обосновано при условии контроля подходящим методом.

Активность. Титр вирулентного (инфекционного) фага определяют методом подсчёта бляшек или другим подходящим методом.

Если для производства используют рабочую посевную культуру фага, то она должна быть клональной производной главной посевной культуры фага и

соответствовать требованиям, предъявляемым к главной посевной культуре фага.

2.4. ПРОИЗВОДСТВО И ОЧИСТКА

Производство лекарственных препаратов бактериофагов основано на системе банка(ов) бактериальных клеток и посевной культуры фага, в которой не допускают перекрестную контаминацию между различными фагами и штаммами бактерий-хозяев. Генетическую стабильность фага определяют путём секвенирования подходящего количества очищенной биомассы с последующим сравнением с нуклеотидной последовательностью главной посевной культуры фага.

При производстве используют сырьё фармацевтического качества. Исходное сырьё биологического происхождения должно отвечать требованиям *ОФС «Исходное сырьё биологического происхождения, используемое в производстве лекарственных средств клеточной и генной терапии».*

Перед процессом очистки допускается объединение нескольких отдельных сборов биомассы одного и того же фага. Биомассу фагов очищают подходящим методом.

При производстве лекарственного препарата бактериофагов используют только очищенную биомассу фагов, которая должна соответствовать следующим требованиям:

Идентификация. Подлинность фага подтверждают подходящим методом.

Активность. Титр вирулентного (инфекционного) фага определяют методом подсчёта бляшек (выраженный в бляшкообразующих единицах на миллилитр (БОЕ/мл)) или в бляшкообразующих единицах на миллиграмм (БОЕ/мг)) или другим подходящим методом.

Микробиологическое испытание *(ОФС «Стерильность» или ОФС «Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств:*

определение общего количества микроорганизмов»). Очищенная биомасса фага должна соответствовать установленным требованиям.

Остаточные реактивы. На основании анализа рисков проводят испытания очищенной биомассы фага на наличие остаточного содержания реактивов, используемых в процессе производства и представляющих угрозу безопасности.

Примеси и загрязнения, связанные с бактериальными клетками-хозяевами. Загрязнения и другие потенциально токсичные вещества, обусловленные бактериальными клетками–хозяевами (например, эндо- и экзотоксины, белки, ДНК, умеренные фаги), должны отсутствовать, если иное не обосновано.

2.5. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Для получения лекарственного препарата бактериофага(ов) используют очищенную биомассу, содержащую один фаг, или смешанные в подходящих условиях две или более очищенные биомассы, каждая из которых содержит по одному фагу.

Лекарственный препарат может быть представлен в различных лекарственных формах и иметь различные пути введения. В зависимости от лекарственной формы и пути введения необходимы соответствующие испытания.

Для некоторых лекарственных препаратов бактериофагов проведение всех указанных ниже испытаний не представляется возможным по ряду причин, например, из-за размера серии, временных ограничений. В таком случае применяют другие подходящие методы, чтобы обеспечить надлежащее качество в соответствии с проведённой оценкой рисков и рекомендациями уполномоченного органа.

Лекарственный препарат бактериофагов должен соответствовать следующим требованиям:

Описание. Соответствует установленным требованиям.

Идентификация. Подлинность подтверждают подходящим методом.

Активность. Титр каждого вирулентного (инфекционного) фага определяют методом подсчёта бляшек (выраженный в бляшкообразующих единицах на миллилитр (БОЕ/мл) или в бляшкообразующих единицах на миллиграмм (БОЕ/мг)) или другим подходящим методом. Титр должен соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

Микробиологическое качество. Стерильные лекарственные препараты бактериофагов должны выдерживать испытание на стерильность *(ОФС «Стерильность»).* Микробиологическое качество нестерильных лекарственных препаратов бактериофагов, определенное подходящим методом *(ОФС «Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств: определение общего количества микроорганизмов»),* должно соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

Пирогенные вещества *(ОФС «Испытания на пирогенные вещества»).* Если применимо, лекарственный препарат бактериофагов должен выдерживать подходящее испытание на пирогенные вещества и соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

Вода *(ОФС «Полумикроопределение воды», ОФС «Микроопределение воды»)*. Лекарственные препараты бактериофагов в твёрдых лекарственных формах должны соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

pH *(ОФС «Потенциометрическое определение pH»)*. Лекарственные препараты бактериофагов в жидких лекарственных формах должны соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

2.6. АДАПТИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ

Адаптация фагов представляет собой процесс, направленный на усиление литической активности фага с целью повышения его эффективности против клинического (их) изолята (тов), в том числе для увеличения диапазона его действия.

Если адаптированный лекарственный препарат бактериофагов, предназначен для конкретного пациента, биоматериал которого являлся источником клинического изолята, фаговая адаптация начинается с фага или нескольких фагов, каждый из которых соответствует требованиям раздела *2.3. Посевные культуры фагов* данной общей фармакопейной статьи. Качество лекарственного препарата бактериофагов должно соответствовать требованиям раздела *2.5. Лекарственный препарат* данной общей фармакопейной статьи, если иное не обосновано. Усиленная литическая активность адаптированного лекарственного препарата бактериофагов в отношении целевого клинического изолята должна быть подтверждена, такое испытание также является подходящим для подтверждения подлинности.