

5.2.12. ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КЛЕТОЧНОЙ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Настоящая общая фармакопейная статья приводится для информации.

Данная общая фармакопейная статья содержит общие указания к качеству сырья биологического происхождения, используемого в производстве лекарственных средств клеточной и генной терапии для медицинского применения. Положения данной общей фармакопейной статьи не исключают использования альтернативных способов производства и методов его контроля. Производитель исходного сырья несет ответственность за его квалификацию (подтверждение пригодности для применения по назначению) в соответствии с указаниями данной общей фармакопейной статьи. Но именно пользователь исходного сырья, в конечном счете, несет ответственность за обеспечение надлежащего качества исходного сырья для конкретного использования по назначению.

Учитывая изменения профиля качества лекарственного средства клеточной и генной терапии в процессе его фармацевтической разработки и клинических исследований качество исходного сырья оценивают в зависимости от этапа разработки. Безопасность пациентов должна быть обеспечена уже на ранней стадии клинического исследования. Цель состоит в том, чтобы иметь соответствующую стратегию квалификации исходного сырья при использовании в производстве лекарственных средств для клеточной и генной терапии. Следует отметить, что изменения в исходном сырье в течение жизненного цикла лекарственного средства для клеточной и генной терапии могут повлиять на качество лекарственного средства и, следовательно, потребовать дополнительных исследований для подтверждения сопоставимости. Влияние исходного сырья на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства для клеточной и генной терапии определяют с использованием подходов, основанных на оценке риска. Исходное сырье используют при последовательном получении активного вещества, активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата определенного качества с точки зрения биологической активности, профиля примесей, риска контаминации (бактерий, вирусов и т.д.), стабильности и др. С точки зрения оценки риска предпочтительнее не использовать сырье животного и человеческого происхождения.

Биологическое происхождение исходного сырья, используемого для производства лекарственных средств для клеточной и генной терапии, обуславливает особые требования к его качеству. В данной общей фармакопейной статье представлены примеры важнейших показателей качества, характерных для различных классов сырья.

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная общая фармакопейная статья распространяется на исходное сырье биологического происхождения, используемое в производстве лекарственных средств клеточной и генной терапии для медицинского применения. Понятие «исходное сырье» относится к сырью, не предназначенному для вхождения в состав активной фармацевтической субстанции или активного вещества, но используемого при их получении. Исходное сырье может быть выделено из различных биологических источников или получено с использованием технологии рекомбинантной ДНК (рДНК).

Данная общая фармакопейная статья применима к следующим классам исходного сырья:

- сыворотки и заменители сыворотки;
- белки, полученные с использованием технологии рДНК (например, факторы роста, цитокины, гормоны, ферменты и моноклональные антитела);
- белки, выделенные из биологического материала, (например, ферменты и поликлональные антитела);
- векторы.

Общие указания данной общей фармакопейной статьи могут быть применены к другим классам биологического сырья, в случае приемлемости. Данная общая фармакопейная статья не распространяется на медицинские изделия, пластмассы и химически синтезированное сырье, такое как простые (базальные) среды, состоящие исключительно из химических веществ, синтетические пептиды или синтетические полинуклеотиды.

2. ОЦЕНКА РИСКА

Оценку влияния исходного сырья биологического происхождения на качество и безопасность лекарственных средств клеточной и генной терапии должен проводить пользователь сырья. Применение одного отдельного метода или их комбинации не может полностью гарантировать качество, функциональность и безопасность сырья для использования по целевому назначению. Оценка риска должна учитывать происхождение и прослеживаемость исходного сырья, соответствующий этап процесса производства, в котором оно использовалось, а также возможность производственного процесса контролировать или удалять исходное сырье из лекарственного средства.

Любой фактор риска должен быть оценен по соотношению «польза–риск». При оценке риска, обусловленного исходным сырьем для лекарственного препарата клеточной и генной терапии, следует учитывать воздействие на пациента остаточных количеств исходного сырья с потенциально опасными эффектами (например, неблагоприятные иммунные реакции) с точки зрения отношения «польза–риск».

3. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

3.1. ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Происхождение исходного сырья и, при необходимости, любых биологических материалов, использованных для производства сырья, должно быть известно. Особое внимание должно быть уделено рискам, связанным с источником (включая объединение) материалов, используемых для производства исходного сырья. Исходное сырье можно разделить на 3 категории, в зависимости от источника сырья и материалов, используемых для его производства:

- 1) сырье животного или человеческого происхождения;
- 2) сырье, произведенное с использованием материалов животного или человеческого происхождения;
- 3) сырье, не содержащее материалов животного или человеческого происхождения.

Должна быть задокументирована прослеживаемость всего исходного сырья, при этом особое внимание необходимо уделить материалам, безопасность которых является неотъемлемым фактором безопасности готового лекарственного препарата, т.е. материалам животного или человеческого происхождения.

В связи с риском передачи агентов губчатой энцефалопатии животных рекомендуется минимизировать использование сырья животного или человеческого происхождения. Если такое сырье необходимо для производства лекарственных препаратов клеточной и генной терапии, то принимают соответствующие меры для снижения риска передачи агентов инфекционных заболеваний, таких как вирусы, прионы, бактерии и простейшие.

Для получения крови и материалов из тканей человека, можно привлекать только тщательно проверенных доноров, которые были надлежащим образом протестированы на наличие патогенных агентов. Кровь и материалы, полученные из тканей человека должны соответствовать законодательству ЕАЭС и национальному законодательству, применяемому к трансплантации, донорству крови и ее компонентов. Меры по прослеживаемости должны позволить отследить каждую донацию от забора крови и биологического материала до исходного сырья и конечного продукта и в обратном направлении.

Животные, используемые для получения сырья должны отвечать определенным санитарным требованиям, быть пригодными для употребления в пищу человеком и выращиваться в контролируемых условиях, если приемлемо. Если происхождение животных не полностью прослеживается (например, дикие животные), следует учитывать информацию об их географическом местоположении на момент отлова.

Если в качестве сырья используются векторы или белки, полученные с использованием технологии рДНК, необходимо проследить их происхождение до главного банка клеток или вирусного посевного материала.

Для всего исходного сырья животного или человеческого происхождения, или произведенного с использованием материалов животного или человеческого происхождения, проводят оценку вирусной контаминации в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.1.3. *Вирусная безопасность*.

Объем испытаний для обеспечения вирусной безопасности зависит от результатов первоначальной оценки риска. Кроме того, проводят оценку риска в отношении передачи агентов губчатой энцефалопатии и принимают соответствующие меры для минимизации таких рисков, согласно указаниям общей фармакопейной статьи, номер *Минимизация риска контаминации лекарственных средств инфекционными агентами прионных заболеваний*.

3.2. ПРОИЗВОДСТВО

Все исходное сырье должно производиться в рамках надлежащей системы управления качеством производственного процесса. Для гарантии контроля производственного процесса и стабильного выпуска сырья заданного качества осуществляют соответствующий внутрипроизводственный контроль. Показатели качества для исходного сырья включают идентификацию, чистоту и биологическую активность, если приемлемо. Должны быть установлены соответствующие спецификации в отношении идентификации, испытаний, чистоты и профиля примесей. Производственный процесс должен быть оптимизирован таким образом, чтобы постоянно обеспечивать удаление посторонних агентов и опасных

примесей или минимизировать их содержание, сохраняя при этом заданное качество сырья. Это может быть достигнуто с помощью:

- использования валидированных процедур инактивации или очистки (например, стерилизация гамма-облучением или поддержание низкого pH в процессе хроматографии, если применимо);
- подтверждения обоснования показателя способности производственного процесса минимизировать, удалять или инактивировать посторонние агенты или опасные примеси;
- испытаний на наличие посторонних агентов или опасных примесей.

Исходное сырье должно быть стерильным и произведено в асептических условиях и (или) подвергнуто конечной стерилизации, при отсутствии другого не обоснования. Если исходное сырье нестерильно, должен быть известен уровень контаминации.

В исходном сырье могут быть использованы добавки (например, стабилизаторы). Если антибиотики и стабилизаторы биологического происхождения используют при производстве исходного сырья, то необходимо обосновать их присутствие. Следует описать выбор, применение, качество и концентрацию добавок в исходном сырье, а также их влияние на само исходное сырье.

3.3. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ

Исходное сырье должно отвечать заранее установленным требованиям к качеству в отношении идентификации, чистоты и биологической активности. Для подтверждения пригодности исходного сырья его предполагаемому использованию проводят испытания с использованием соответствующих валидированных методик.

Испытание на подлинность должно выявить уникальность исходного сырья и его отличия от родственных или подобных соединений. Примеси включают производственные примеси (остаточные белки клетки-хозяина, остаточную ДНК клетки-хозяина и вектора (в случае рекомбинантных белков), а также другие биологические или химические вещества) и родственные примеси (агрегаты и продукты деградации). Содержание исходного сырья представляют, как в абсолютном, так и в относительном выражении. Для количественного определения содержания можно использовать испытания на биологическую активность.

3.3.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Испытания на подлинность должны быть специфичными для конкретного исходного сырья и основаны на особенностях молекулярной структуры и состава или других соответствующих физико-химических, биологических или иммунохимических свойствах. Методы, используемые при определении биологической активности или чистоты исходного сырья, также можно применить для его идентификации. Идентификация может быть проведена путем сравнения с соответствующим стандартным образцом или репрезентативной серией сырья.

3.3.2. ИСПЫТАНИЯ

К исходному сырью применимы следующие испытания (см. также разделы для конкретного исходного сырья):

Прозрачность и цветность раствора. Жидкое или восстановленное лиофилизированное сырье соответствует пределам, установленным для конкретного исходного сырья в отношении степени опалесценции (2.1.2.1) и интенсивности окрашивания (2.1.2.2).

Время растворения. Лيوфилизированное сырье должно полностью растворяться в предписанном объеме восстанавливающего раствора в течение определенного времени и при определенной температуре, установленных для конкретного исходного сырья.

Осмоляльность (2.1.2.32). Значение осмоляльности должно соответствовать пределам, установленным для конкретного исходного сырья

pH (2.1.2.3). Значение pH должно соответствовать пределам, установленным для конкретного исходного сырья.

Примеси элементов. Содержание примесей элементов не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

Общий белок (2.1.5.14). Содержание общего белка должно соответствовать пределам, установленным для конкретного исходного сырья.

Родственные примеси. Содержание примесей, связанных с продуктом, не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

Микробиологический контроль. В зависимости от природы используемого исходного сырья, оно должно или выдерживать требования испытания на стерильность (2.1.6.1) или необходимо определение микробиологической чистоты (2.1.6.6.)

Вирусная контаминация. В зависимости от природы исходного сырья определяют соответствующую вирусную контаминацию.

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Содержание бактериальных эндотоксинов не должно превышать предел, установленный для конкретного исходного сырья.

Микоплазмы (номер 2.6.7). Исходное сырье не должно содержать микоплазм.

Стабилизатор. Если применимо, содержание стабилизатора должно соответствовать пределам, установленным для конкретного исходного сырья.

Вода (2.1.5.12). Содержание воды в исходном сырье в виде лиофилизата должно соответствовать пределам, установленным для конкретного исходного сырья

3.3.3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание. Содержание (например, содержание белка) или определение состава исходного сырья проводят подходящей валидированной методикой.

Биологическая активность. Биологическую активность определяют подходящей валидированной методикой. Если применимо (например, для ферментов), то биологическую активность выражают в пересчете на миллиграмм общего белка (удельная активность). Биологическую активность рекомбинантного белка определяют, например, с помощью клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки или определения ферментативной активности. Для конкретного белка могут существовать несколько

приемлемых биологических методик. Для антител можно использовать иммунологические анализы на основе клеток и испытания, основанные на связывании лигандов и аффинности.

3.3.4. СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ИЛИ СТАНДАРТНАЯ СЕРИЯ

Для идентификации, количественного определения и других испытаний используют соответствующий стандартный образец, в качестве которого может быть утверждена репрезентативная серия исходного сырья. Если возможно, рекомендуется использовать утвержденные стандартные образцы, такие как *СО ФЕАЭС* или международные стандартные образцы Всемирной организации здравоохранения.

3.4. ХРАНЕНИЕ

Должны быть установлены срок годности (хранения) и условия хранения исходного сырья.

3.5. МАРКИРОВКА

На этикетке указывают срок годности (хранения), условия хранения и использования, а также любой код, который может потребоваться для отслеживания, включая происхождение исходного сырья.

4. СЫВОРОТКИ И ЗАМЕНИТЕЛИ СЫВОРОТКИ

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сыворотки животного или человеческого происхождения и заменители сыворотки (включая лизаты тромбоцитов и другие добавки для роста неопределенного состава, кондиционированные среды, кровь и другие клеточные компоненты) используют в качестве добавок (компонентов) для роста культуры клеток. Сыворотки и заменители сыворотки, используемые для стимулирования клеточного роста, обычно представляют собой сложные биологические смеси, точный состав которых не всегда возможно определить. В связи со сложным составом особое внимание необходимо уделить проверке постоянства и стабильности производства каждой серии.

Сыворотка крупного рогатого скота. Если используют сыворотку крупного рогатого скота, она должна соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи *Сыворотка крупного рогатого скота*.

Человеческая сыворотка и лизаты тромбоцитов. Человеческая сыворотка и лизаты тромбоцитов, используемые в качестве исходного сырья для производства лекарственных препаратов клеточной и генной терапии, могут быть получены из крови реципиента (аутологичные) или от другого индивидуума (аллогенные).

Кондиционированная среда. Кондиционированные среды, выделенные и очищенные из супернатанта культивируемых клеток, также могут быть использованы для увеличения пролиферации клеток за счет различных факторов роста и цитокинов, секретируемых клетками в культуральную среду.

Другие компоненты для роста с неопределенным составом. Клеточные и (или) тканевые лизаты могут быть использованы в качестве добавок для роста.

Композитная среда.

Композитные среды содержат компоненты для роста, такие как сыворотка крупного рогатого скота, факторы роста и т.д. Принципы, описанные в этом разделе общей фармакопейной статьи, применимы к отдельным ингредиентам биологического происхождения и (или) биологически активным ингредиентам композитных сред.

4.2. ПРОИЗВОДСТВО

Перед использованием серии в качестве исходного сырья, из-за потенциальных различий в качестве между сериями сыворотки, клеточного или тканевого лизата, необходимо подтвердить подходящими методами стабильность каждой серии.

Из-за присущего риска передачи инфекционных агентов из объединенной плазмы, сывороток или других производных, полученных из объединенной аллогенной крови или плазмы человека, как правило, ограничивают количество объединяемых донаций, если только при производстве не используют надлежащие методы для инактивации или удаления вирусов. Для кондиционированных сред предпочтительна система посевных материалов (банков клеток). Необходимо обеспечить удаление клеток из среды и, по возможности, определить потенциальные примеси, происходящие из этих клеток.

4.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Общепризнано, что точный качественный состав сывороток и заменителей сыворотки трудно определить. Тем не менее, приблизительный состав белков в обоих случаях может быть установлен, например, с помощью электрофореза. Если применимо, проводят испытания для определения общего белка или любых химических компонентов. Для сыворотки человека электрофореграмма должна соответствовать образцу контрольной серии сыворотки. В качестве альтернативы, подлинность может быть определена путем сравнения содержания альбумина с его содержанием в соответствующей контрольной серии сыворотки. В качестве замены сравнения содержания альбумина с контрольной сывороткой можно использовать электрофореграмму белков или маркеры, секретируемые клетками или тромбоцитами. Человеческое происхождение устанавливают подходящим иммунохимическим методом (**номер 2.7.1**), при отсутствии других указаний.

4.4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3.3.2.

Гемоглобин. Если применимо, содержание гемоглобина не должно превышать предел, установленный для конкретного исходного сырья.

Примеси клеточного происхождения. Если применимо, содержание примесей клеточного происхождения не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

Испытания на вирусную контаминацию. Для сыворотки крупного рогатого скота применяют испытания на вирусную контаминацию, указанные в частной фармакопейной статье *Сыворотка крупного рогатого скота*. Для сыворотки человека применяют испытания на вирусную безопасность, указанные в частной фармакопейной статье *Человеческая плазма для фракционирования*.

4.5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Сыворотка или заменитель сыворотки должны обладать свойствами, способствующими росту клеток в пределах, установленных для конкретного исходного сырья. Для подтверждения пригодности использования по целевому назначению может потребоваться более одного вида испытаний.

5. БЕЛКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПО ТЕХНОЛОГИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Белки и пептиды, полученные с использованием технологии рДНК, применяемые в качестве исходного сырья включают факторы роста, цитокины, гормоны, ферменты и моноклональные антитела.

Факторы роста, цитокины и гормоны. Вещества, используемые для стимуляции, инактивации, стимулирования роста или дифференцировки клеток в системах культивирования клеток.

Другие белки. Ферменты (например, коллагеназы) в качестве исходного сырья могут быть использованы для извлечения (экстракции) активных веществ из тканей или жидкостей. Другие белки (например, фибронектин) могут быть использованы в качестве компонентов культуральной среды.

Моноклональные антитела. В качестве исходного сырья используют иммуноглобулины и фрагменты иммуноглобулина с определенной специфичностью. Антитела могут быть конъюгированными (химически модифицированными) или неконъюгированными. Стандартные химические модификации включают введение флуоресцентной метки и конъюгацию с магнитными микросферами. Антитела в качестве исходного сырья могут быть использованы для отбора, активации и (или) стимуляции, выделения или очистки клеток в культуре клеток.

5.2. ПРОИЗВОДСТВО

Производство белковых продуктов по технологии рекомбинантной ДНК основано на валидированной системе посевных материалов с использованием подходящей системы вектор/клетка-хозяин. В системе посевного материала обычно используют главный банк клеток и, если применимо, рабочий банк клеток.

Рекомбинантный белок экстрагируют и очищают с помощью различных методов, таких как экстракция, преципитация, центрифугирование, концентрация, фильтрация и (или) хроматография. В процессе производства рекомбинантного белка производственные примеси, включая остаточную ДНК клетки-хозяина или ДНК вектора, остаточные белки клетки-хозяина, должны быть снижены до приемлемого уровня. Особое внимание следует уделять родственным примесям (примесям, связанным с продуктом).

5.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Подлинность устанавливают с помощью подходящих методов, например, электрофореза (2.1.2.30), пептидного картирования (2.1.2.39), изоэлектрического фокусирования (2.1.2.38) или высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.1.2.28). Для антител идентификация основана на определении класса иммуноглобулинов, изотипа и (или) специфичности. Также подходящими для идентификации считаются иммунохимические методы (**номер 2.7.1**) и определение активности (в качестве дополнения к вышеупомянутым методам).

5.4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3.3.2.

Остаточные белки клетки-хозяина и остаточная ДНК клетки-хозяина или вектора. В случаях, когда это применимо к конкретному исходному сырью, содержание остаточных ДНК клетки-хозяина или вектора и (или) белка определяют с использованием подходящего метода, если только производственный процесс не был валидирован для подходящей очистки и их содержание не превышает пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

Родственные белки. Родственные белки (например, поликлональные антитела с неопределенной специфичностью, гликоформы, продукты распада и окисления, олигомеры и агрегаты) определяют с использованием жидкостной хроматографии, электрофоретических или иммунологических методов и их содержание не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

5.5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание. Количественное определение белка проводят с помощью подходящих методов, например, жидкостной хроматографии (2.1.2.28) или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (2.1.2.24).

Биологическая активность. Биологическую активность рекомбинантного белка определяют, например, с помощью клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки или определения ферментативной активности. Для конкретного белка могут существовать несколько приемлемых биологических методик. Для антител можно использовать иммунологические анализы на основе клеток и испытания, основанные на связывании лигандов и аффинности. Если применимо, активность выражают в пересчете на миллиграмм общего белка (удельная активность).

6. БЕЛКИ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Белки, выделенные из биологического материала и используемые в качестве исходного сырья, включают ферменты (например, трипсин и эндонуклеазы свиного происхождения), поликлональные антитела, другие белки (например, альбумин и трансферрин) и пептиды. Белки могут быть человеческого, животного, растительного или микробиологического происхождения. Белки, выделенные из биологического материала,

используют для стимулирования роста, дифференцировки или очистки культивируемых клеток и извлечения активных веществ из тканей и (или) жидкостей.

6.2. ПРОИЗВОДСТВО

Белки выделяют из крови, тканей животных или человека, из растительных или микробиологических источников с использованием механических и (или) химических методов. Затем их подвергают процессам очистки с использованием различных методов, например, центрифугирования, фильтрации, хроматографии и концентрирования. Поликлональные антитела получают путем иммунизации специфическим антигеном с последующей очисткой. Очистка антител включает селективное обогащение или специфическое выделение антител из сыворотки на основе физико-химического фракционирования, класс-специфического сродства и (или) антиген-специфической аффинности. В процессе производства белков производственные примеси, такие как компоненты крови, фрагменты тканей или загрязняющие белки, должны быть снижены до приемлемого уровня. Особое внимание необходимо уделить родственным примесям (примесям, связанным с продуктом).

6.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Подлинность устанавливают с помощью подходящих методов, например, электрофореза (2.1.2.30), изоэлектрического фокусирования (2.1.2.38), пептидного картирования (2.1.2.39), жидкостной хроматографии (2.1.2.28) и иммунохимических методов (номер 2.7.1).

6.4. ИСПЫТАНИЯ

См. раздел 3.3.2.

Производственные примеси. Вещества, выделенные из исходного материала (например, компоненты крови, фрагменты тканей или неродственные белки), определяют с использованием подходящих методов и их содержание не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

Родственные белки. Родственные белки (например, антитела с неопределенной специфичностью, продукты деградации и окисления, олигомеры и агрегаты) определяют с использованием подходящих методов и их содержание не должно превышать пределы, установленные для конкретного исходного сырья.

6.5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Содержание белка определяют с помощью подходящих методов, например, жидкостной хроматографии (2.1.2.28) или спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (2.1.2.24).

Биологическая активность. В соответствующих случаях биологическую активность белка определяют, например, с помощью определения ферментативной активности, иммунологических испытаний или в испытаниях, основанных на пролиферации или

дифференцировке клеток. Для трипсина испытание может быть проведено в соответствии с указанием частной фармакопейной статьи *Трипсин*. Если применимо, активность выражают в пересчете на миллиграмм общего белка (удельная активность).

7. ВЕКТОРЫ

Векторы, которые могут быть использованы в качестве исходного сырья для производства лекарственных средств для клеточной и генной терапии, включают ДНК-векторы (например, плазмиды, векторы на основе транспозонов), а также вирусные и бактериальные векторы (например, модифицированные виды *Lactococcus*). Векторы обычно рассматривают как исходные материалы, входящие в состав конечного продукта, и поэтому они не попадают под действие данной общей фармакопейной статьи. В случаях, когда векторы не предназначены для включения в состав конечного продукта и не являются исходным материалом (например, хелперные плазмиды (плазмиды-помощники) или хелперные вирусы), следует придерживаться рекомендаций данной общей фармакопейной статьи и принципов производства и контроля качества, изложенных в общей фармакопейной статье номер **5.14**. *Лекарственные средства с использованием переноса генов для медицинского применения*.