

5.2.4. КУЛЬТУРИ КЛІТИН ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ВАКЦИН ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Культури клітин для виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині мають відповідати вимогам цієї статті. ■

Більшість вірусів ссавців можуть розмножуватися у клітинних лініях, і використання первинних культур клітин не допускається.

Клітини, які постійно інфікуються та використовуються для виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають витримувати вимоги, наведені нижче. Необхідно зазначити, що клітини можуть бути інфіковані лише зазначеним агентом.

■ КЛІТИННІ ЛІНІЇ

Клітинні лінії, як правило, обробляють відповідно до системи посівної серії. Кожній головній посівній культурі клітин надають спеціальний ідентифікаційний код. Головні посівні клітини зберігають у вигляді аліквот за температури -70°C або нижче. У виробництві вакцин, зазвичай, не використовують культури, що пройшли більше 20 пасажів від головної посівної серії. Якщо використовується суспензія клітин, у якій збільшення кількості клітин, приблизно еквівалентне подвоєнню трьох поколінь, це вважається еквівалентним одному пасажу. Якщо у виробництві мають використовуватися клітини після 20 пасажу, шляхом валідації або іншими випробуваннями необхідно продемонструвати, що виробнича культура клітин ідентична головній посівній культурі клітин з урахуванням їхніх біологічних характеристик і чистоти та що використання таких клітин не має шкідливого впливу на виробництво вакцин.

Має бути відома історія клітинної лінії та детально задокументована (наприклад, походження, кількість пасажів та які середовища використовувались для культивування, умови зберігання).

Реєструють спосіб зберігання та використання клітин, включаючи подробиці, як гарантувати, що не перевищена дозволена кількість пасажів у вироб-

ництві. Для аналітичних цілей зберігають необхідну кількість головних і робочих посівних клітин.

▼ Основні характеристики клітин оцінюють (відповідно до Табл. 5.2.4.-1) із використанням культури головних посівних клітин, робочих посівних клітин або на культурах клітин, одержаних з робочих посівних клітин на останньому дозволеному пасажі (найвищому рівні пасажу), що використовують у виробництві, який отримали від підтвердженого гомогенного репрезентативного зразка. ▲

■
▼ **Загальна мікроскопія.** Описують зовнішній вигляд клітинного моношару до та після гістологічного фарбування. Записують, якщо можливо, інформацію щодо числових показників, особливо швидкості та рівня зростання. Також зазначають наявність або відсутність контактних інгібіторів, багатоядерних клітин і будь-яких інших клітинних аномалій. ▲

Каріотип. Проводять дослідження хромосом не менше ніж у 50 клітинах на стадії мітозу, отриманих з головних посівних клітин щонайменше на рівні першого пасажу, але не нижчому за той, що використовується у виробництві. Будь-який хромосомний маркер, присутній у головних посівних клітинах, також має бути у клітинах на останньому дозволеному пасажі, та модальна кількість хромосом у цих клітинах може перевищувати їхню кількість у головних посівних клітинах не більше ніж на 15%. Каріотипи мають бути ідентичними. Якщо модальна кількість перевищує зазначену межу або в робочих посівних клітинах на останньому дозволеному пасажі, які застосовують у виробництві, не виявляють хромосомні маркери або відрізняється каріотип, ці клітинні лінії не мають використовуватися у виробництві.

Ідентифікація видів. Валідованим методом необхідно продемонструвати, що головні посівні клітини та робочі посівні клітини на останньому дозволеному пасажі, які використовують у виробництві, відповідають зазначеній видовій приналежності. Якщо у разі проведенні флуоресцентного випробування з використанням сироватки, яка відповідає видовій приналежності культури клітин, продемонстровано, що всі випробовувані клітини флуоресцентні,

Таблиця 5.2.4.-1

▼ *Етапи культивування культури клітин, на яких проводять оцінювання характеристик* ▲

	Головні посівні клітини	Робочі посівні клітини	Робочі посівні клітини на останньому дозволеному пасажі
Загальна мікроскопія	+	+	+
Каріотип	+	—	+
Ідентифікація видів	+	—	+
Бактерії та гриби	+	+	—
Мікоплазми	+	+	—
▼ Сторонні віруси (для вироблених) ▲	+	+	—
▼ Ендогенні ретровіруси (ссавці) ▲	+	—	+
Канцерогенність	+	—	—