INSO
16483
1st. Edition
Aug.2013

جمهوری اسلامی ایران
Islamic Republic of Iran
سازمان ملی استاندارد ایران
Iranian National Standardization Organization

استاندارد ملی ایران
۱۶۴۸۳
چاپ اول
مرداد ۱۳۹۲

فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها برای استفاده در محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت – راهنما

Processing cells, tissues, and organs for use in tissue engineered medical products - Guidance

ICS:11.040.01

به نام خدا

آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب بند یک مادهٔ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسهٔ استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی‌کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

نام موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران به موجب یکصد و پنجاه و دومین جلسه شورای عالی اداری مورخ ۹۰/۶/۲۹ به سازمان ملی استاندارد ایران تغییر و طی نامه شماره ۲۰۶/۳۵۸۳۸ جهت اجرا ابلاغ شده است.

تدوین استاندارد در حوزه های مختلف در کمیسیون‌های فنی مرکب از کارشناسان مؤسسه* صاحب نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود وکوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانهٔ صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و وارد کنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیر دولتی حاصل می‌شود .پیش‌نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی نفع و اعضای کمیسیون های فنی مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادها در کمیتهٔ ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

پیش نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان‌های علاقه‌مند و ذیصلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می‌کنند درکمیتهٔ ملی طرح و بررسی و درصورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می‌شود .بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می‌شود که بر اساس مفاد نوشته شده در استاندارد ملی ایران شمارهٔ ۵ تدوین و در کمیتهٔ ملی استاندارد مربوط که سازمان استاندارد تشکیل می‌دهد به تصویب رسیده باشد.

سازمان ملی استاندارد ایران از اعضای اصلی سازمان بین المللی استاندارد[1] (ISO) کمیسیون بین المللی الکتروتکنیک (IEC)[2] و سازمان بین المللی اندازه شناسی قانونی (OIML)[3] است و به عنوان تنها رابط[4] کمیسیون کدکس غذایی[5](CAC) در کشور فعالیت می‌کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی‌های خاص کشور، از آخرین پیشرفت‌های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین‌المللی بهره‌گیری می‌شود.

سازمان ملی استاندارد ایران می‌تواند با رعایت موازین پیش‌بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف‌کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و/ یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری نماید. سازمان می‌تواند به منظور حفظ بازارهای بین المللی برای محصولات کشور، اجرای استاندارد کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری نماید. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده کنندگان از خدمات سازمان‌ها و مؤسسات فعال در زمینهٔ مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدورگواهی سیستم‌های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه ها و مراکز کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، مؤسسهٔ استاندارد این گونه سازمان‌ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می‌کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامهٔ تأیید صلاحیت به آن ها اعطا و بر عملکرد آن‌ها نظارت می‌کند. ترویج دستگاه بین المللی یکاها، کالیبراسیون (واسنجی) وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این سازمان است.

1-International organization for Standardization
2-International Electro technical Commission
3-International Organization for Legal Metrology (Organization International de Metrologie Legal)
4-Contact point
5-Codex Alimentarius Commission

کمیسیون فنی تدوین استاندارد

« فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها برای استفاده در محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت – راهنما »

رئیس:	**سمت و/ یا نمایندگی**
مختاری، فهیمدخت (فوق‌لیسانس ایمونولوژی)	پژوهشگاه استاندارد
دبیر:	
حسین‌زاده، ملیحه (دکترای حرفه‌ای پزشکی)	شرکت اسلوب آفرینان آریا آذرایجان
اعضاء (به ترتیب حروف الفباء):	
اصلانی، سعید (لیسانس مهندسی شیمی)	پارک علم و فناوری استان آذربایجان شرقی
بیات ماکو، روشنک (فوق‌لیسانس بیوشیمی)	دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
حیدری، نوید (دانشجوی دکترای پزشکی)	کارشناس
سالک‌زمانی، مریم (فوق‌لیسانس علوم تغذیه)	اداره کل استاندارد استان آذربایجان شرقی
مبین، هایده (دکترای میکروبیولوژی)	دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز
معینیان، سید شهاب (فوق لیسانس شیمی)	پژوهشگاه استاندارد

ولی‌پور، جواد (دکترای شیمی تجزیه)	دانشگاه صنعتی سهند
یحیوی، اتابک (لیسانس علوم تغذیه)	شبکه بهداشت و درمان جلفا

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران	ب
کمیسیون فنی تدوین استاندارد	ج
پیش‌گفتار	ه
مقدمه	و
۱ هدف و دامنه کاربرد	۱
۲ اصطلاحات و تعاریف	۱
۳ تسهیلات، واکنشگرها و روش‌های اجرایی	۵
پیوست الف (اطلاعاتی) کتابنامه	۱۱

پیش گفتار

استاندارد" فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها برای استفاده در محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت – راهنمای استاندارد " که پیش‌نویس آن درکمیسیون‌های فنی مربوط توسط شرکت اسلوب آفرینان آریا آذربایجان تهیه و تدوین شده و در سیصد و نودمین اجلاسیه کمیتهٔ ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۹۱/۱۱/۳۰ مورد تصویب قرار گرفته است، اینک به استناد بند یک مادهٔ ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات سازمان ملی استاندارد ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینهٔ صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در مواقع لزوم تجدید نظر خواهد شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدید نظر در کمیسیون فنی مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی استفاده کرد.

منبع و مأخذی که برای تهیهٔ این استاندارد مورد استفاده قرار گرفته به شرح زیر است:

ASTM F 2210: 2010, Standard guide for processing cells, tissues, and organs for use in tissue engineered medical products

مقدمه

در این استاندارد، معیارهای عمومی برای تولید[1] محصول و آزمون‌های قابل اعمال برای فرآوری[2] سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا[3] به کار رفته برای تولید محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت (TEMPs)[4] توصیف می‌شود. برای اهداف این استاندارد، سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا ممکن است از هر ارگانیسمی در هر مرحله‌ای از تکامل[5] و در هر حالتی از سلامتی حاصل شوند. برای مثال، این راهنما در مورد سلول‌های بنیادی[6]، اجدادی[7]، پیکری[8] و زایا[9] و سلول‌های حاصل از بافت‌ها و اعضای خاصی قابل به کارگیری است. این راهنما همچنین برای سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای سالم، بیمار یا زخمی جنینی تا افراد بالغ کاربرد دارد.

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا ممکن است دارای یک داربست[10] تلفیق باشد و ممکن است حاوی مولکول‌های زیستی یا محصولات دارویی با عملکرد عمومی یا موضعی باشند. این نوع TEMP یک "محصول تلفیقی"[11] خواهد بود.

این استاندارد به جنبه‌هایی از فعالیت‌های فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها، و اعضایی که بعدها متحمل فرآوری‌های بیشتری خواهند شد، می‌پردازد. جنبه‌های مزبور عبارتند از:

الف ـ فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا (شامل تسهیلات، واکنشگرها، و روش‌های اجرایی برای دریافت، بازرسی، و ذخیره؛ اجزا کشت بافتی، عوامل ریسک‌های زیست‌شناختی، و مناطق[12] فرآوری)،

ب ـ اهدا کنندگان[13] (انسانی و غیرانسانی) و غربال‌گری، و

پ ـ توصیف و فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا.

1-Development
2-Processing
3-Organs
4- Tissue Engineered Medical Products
5-Developmental stage
6-Stem
7-Progenitor
8-Somatic
9-Germine
10-Scaffold
11-Combination product
12-Area
13-Donors

فرآوری سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها برای استفاده در محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت – راهنما

۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد، تعیین راهنما برای فرآوری، توصیف (تعیین مشخصات)، تولید، و تضمین کیفیت سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای به کار رفته برای محصولات پزشکی حاصل از مهندسی بافت (TEMPs) می‌باشد.

این استاندارد، برای محصولات پزشکی با منشا انسانی کاربرد ندارد.

۲ اصطلاحات و تعاریف

دراین استاندارد، اصطلاحات و تعاریف زیر به کار می‌رود:

۲-۱

آلوژنیک[1]

سلول‌ها، بافت‌ها، و اعضایی که در آن اهداکننده و گیرنده از نظر ژنتیکی افراد متفاوتی از یک گونه هستند.

۲-۲

خودی (اتولوگ)[2]

سلول‌ها، بافت‌ها، و اعضایی که در آن اهداکننده و گیرنده یک فرد هستند.

۲-۳

محصول بیولوژیکی

هر گونه ویروس، سرم درمانی، سم، پادزهر، واکسن، خون، اجزا یا مشتقات خونی، محصولات آلرژی‌زا، یا محصولات مشابه (آنالوگ)[3]، یا آرسفنامین[4] یا مشتقات آن (یا هر ترکیب سه ظرفیتی آلی آرسنیک) که در پیشگیری، درمان، یا علاج بیماری یا زخم‌های انسان به کار رود.

یادآوری ـ واژه "محصول آنالوگ" سلول پیکری و درمان با ژن را دربرمی‌گیرد

۲-۴

کشت سلولی

رشد یا نگهداری سلول‌ها در شرایط خارج از بدن[5] ، کشت سلولی نامیده می‌شود.

1-Allogeneic or allogenic
2- Autologous
3- Analogous
4- Arsphenamine
5- In vitro

۲-۵

سلول

کوچک‌ترین واحد ساختاری یک ارگانیسم کـه قابلیـت عملکـرد مسـتقل را دارد و از یـک یـا چنـد هسـته، سیتوپلاسم و اندامک‌ها (ارگانل‌ها)[1] ی متنوعی تشکیل شده است که همگی توسط یک غشا سلولی نیمه‌تراوا احاطه شده‌اند. سلول‌ها بسیار متنوع هستند و از نظر ساختاری و عملکردی تخصصی شده‌انـد، بـا ایـن حـال همگی در برخی مراحل پروتئین‌ها و نوکلئیک اسیدها تولید کرده، انرژی مصرف می‌کننـد و بـه تولیـد مثـل می‌پردازند. سلول (ها) ممکن است از هر منشا (به عبارت دیگر ارگانیسم)، هر نوع بافت، از مرحله تکاملی به دست آمده باشند و ممکن است زنده، غیر زنده و از نظر ژنتیکی یا سایر موارد تغییریافتـه[2] باشـند. سـلول‌هـا می‌توانند به عنوان جزیی از یک TEMP به کار روند.

۲-۶

محصول تلفیقی

محصول تلفیقی شامل موارد زیر است:

الف ـ محصول متشکل از دو یا چند جز تنظیم شده[3]، مثل جـزء دارو/ جـزء وسـیله، جـزء بیولـوژیکی/ جـزء وسیله، جزء دارو/ جزء بیولوژیکی ، یا جزء دارو/ جزء وسیله/ جزء بیولوژیکی که به طور شیمیایی، فیزیکـی یـا طرق دیگر با هم تلفیق یا مخلوط‌شده و یک هستار[4] واحد را ایجاد کرده‌اند؛

ب ـ دو یا چند محصول مجزا که در داخل یک بسته واحد کنار هم قرار گرفتـه‌انـد یـا بـه شـکل یـک واحـد متشکل از محصولات دارویی و وسایل، محصولات وسایل و بیولوژیکی، یـا محصـولات بیولـوژیکی و دارویـی هستند؛

پ ـ یک دارو، وسیله، یا محصول بیولوژیکی که به طور جداگانه بسته‌بندی شده‌اند و طبق طرح تحقیقاتی آن یا برچسب‌گذاری پیشنهادی قرار است فقط با یک دارو، وسیله، یا محصول بیولوژیکی تاییدشده ویژه به کـار روند که به هر دوی آن‌ها برای کاربری، اندیکاسیون[5] یا اثر مشخص مورد نظر نیاز است، و بر اسـاس تاییدیـه محصول پیشنهادی، برچسب‌گذاری محصول پیشنهادی تغییر پیدا می‌کند، مثلا بـرای نشـان دادن تغییـر در استفاده مورد نظر، مقدار تجویز شده، قدرت، روش تجویز یا تغییر مهم در مقدار تجویز؛ یا

ت ـ هر گونه دارو، وسیله یا محصول بیولوژیکی تحقیقاتی که به شکل جداگانه بسته‌بنـدی شـده اسـت کـه طبق برچسب‌گذاری پیشنهادی آن قرار است تنها با یک دارو، وسیله، یا محصول بیولوژیکی تاییدشـده ویـژه به کار روند (وجود هر دو برای استفاده، اندیکاسیون یا اثر مشخص مورد نظر لازم است). علاوه بر این، بیشـتر محصولات سلولی پیکری تجویز شده برای بیماران تلفیقی از یک محصول بیولوژیکی و یـک وسـیله یـا یـک دارو، یک محصول بیولوژیکی و یک وسیله خواهند بود. اصطلاح "محصـول تلفیقـی" ممکـن اسـت در مـورد TEMPs نیز به کار رود.

1-Organelles
2-Modified
3-Regulated
4-Entity
5-Indication

۲-۷

آلودگی متقابل[1]

حضور ناخواسته یک سلول یا یک ماده با سلول یا ماده دیگری، آلودگی متقابل نامیده می‌شود.

۲-۸

گندزدایی

تخریب یا کاهش میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا[2] و سایر انواع میکروارگانیسم‌ها با وسایل گرمایی یا شیمیایی (برای مثال الکل، آنتی بیوتیک‌ها، میکروب‌کش‌ها[3])، گندزدایی نامیده می‌شود.

۲-۹

اهدا کننده

یک ارگانیسم زنده یا مرده که منبع سلول‌ها، بافت‌ها یا هر دو است که برای تحقیق یا فرآوری بیشتر، طبق معیارها و روش‌های اجرایی پزشکی تعیین‌شده، برای پیوند[4] به کار می‌رود.

۲-۱۰

تغییر یافته از نظر ژنتیکی[5]

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضایی از هر منشا که محتوای ژنتیکی آن‌ها تغییر یافته و یا اصلاح شده است.

۲-۱۱

کاشت[6]

روش وارد کردن موادی از قبیل سلول (ها)، بافت (ها) یا عضو (ها) برای اهداف درمانی، کاشت نامیده می‌شود.

۲-۱۲

کنترل حین فرآیند[7]

پایش، و در صورت لزوم، تطبیق‌های انجام شده برای حصول اطمینان از انطباق فرآیند با ویژگی‌های آن، کنترل حین فرآیند نامیده می‌شود. کنترل محیط یا تجهیزات ممکن است بخشی از کنترل حین فرآیند باشد.

۲-۱۳

عضو

قسمت‌های تمایز یافته از یک ارگانیسم که عملکردهای خاصی دارند. اعضا، قسمت‌های بیولوژیکی بدن هستند که پس از مراحل رویانی و جنینی[8]، از چهار نوع بافت اولیه تشکیل می‌شوند (که عبارتند از:

1-Cross-contamination
2-Pathogenic
3-Germicides
4-Transplantation
5-Genetically modified
6-Implantation
7-In-process
8-Embryonic and early fetal stages

اپیتلیال[1]/مزوتلیال[2]/اندوتلیال[3]، بافت‌های همبندی[4]، بافت عضلانی، و بافت عصبی) که ساختار مشخصی را بـه به وجود می‌آورند. برای مثال، روده به هضم و جذب کمک می‌کند و از خطوط اپی‌تلیال، بافت همبندی شل، بافت عصبی و عضلات صاف تشکیل می‌شود. یک عضو و مشتقات آن ممکن است به عنوان جزئـی از TEMP استفاده شوند.

۲-۱۴

فرآوری

منظور از فرآوری، هر گونه فعالیت انجام شده (مثل آماده‌سازی و نگهداری برای ذخیره کردن و بسـته‌بنـدی) به جز بازیابی[5] روی سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا می‌باشد.

۲-۱۵

مواد فرآوری

هر قلم[6] یا ماده‌ای که جزئی از TEMP نیست و با سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا طی فرآوری در تماس است.

۲-۱۶

گیرنده

فرد یا ارگانیسمی که مواد به وی پیوند زده شده، یا عمل کاشت در آن انجام شده است.

۲-۱۷

بازیابی

به دست آوردن سلول‌ها یا بافت‌هایی که ممکن است برای تولید TEMPs به کار روند.

۲-۱۸

بازفرآوری

بازکاری[7] سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا با کیفیت غیر قابل قبـول از یـک مرحلـه مشـخص از فـرآوری، بـه منظـور حصول کیفیت قابل قبول با یک یا چند عملیات اضافی، بازفرآوری نامیده می‌شود.

۲-۱۹

سلول‌های بنیادی

سلول‌های اجدادی که قابلیت خودهمانندسازی[8]، تقسیم و تمایز دارند.

۲-۲۰

هم‌ژنی[9]

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا که اهداکننده، ژنوتیپی غیر واکنشی با گیرنده دارد.

1- Epithelial
2- Mesothelial
3- Endothelial
4-Connective
5-Recovery
6-Item
7-Reworking
8-Self- Replication
9-Syngeneic

۲-۲۱

بافت

گروهی از سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی[1] (به عبارتی مواد بیولوژیکی محلول و نامحلول، فیبری و غیر فیبری) که در مجموع ساختار و عملکرد مشخصی دارند. پس از مراحل رویانی و جنینی چهار نوع بافت اولیه ایجاد می‌شود که ممکن است اشکال متفاوتی به شرح زیر داشته باشند:

الف- اپی‌تلیوم، مزوتلیوم یا اندوتلیوم یا تلفیقی از این‌ها؛

ب- بافت‌های همبندی (برای مثال چربی، خون، استخوان، غضروف و بافت همبند شل)؛

پ- بافت‌های عضلانی (صاف، اسکلتی و قلبی)، و

ت- بافت عصبی.

در یک عضو تمایزیافته، هر چهارنوع بافت اولیه وجود دارند. یک بافت و مشتقات آن ممکن است به عنوان جزئی از یک TEMP به کار روند.

۲-۲۲

پیوند

فرآیند کاشت در یک قسمت سلول‌ها، بافت (ها)، یا عضو (ها)ی گرفته شده از یک قسمت دیگر یا از یک فرد دیگر، پیوند نامیده می‌شود.

۲-۲۳

گزنوژنیک[2]

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضاء که در آن اهداکننده و گیرنده به گونه‌های متفاوتی تعلق دارند.

۲-۲۴

پیوند از حیوانات (گزنوترانسپلانتاسیون)[3]

روشی که شامل پیوند یا القای[4] سلول‌ها، بافت‌ها یا اعضای زنده از منبع حیوانی غیرانسانی به یک گیرنده انسانی است یا این که مایعات، سلول‌ها، بافت‌ها، یا اعضای بدن انسان در خارج از بدن[5] در تماس با سلول‌ها، بافت‌ها یا اعضای زنده غیرانسانی بوده‌اند.

۳ تسهیلات[6]، واکنشگرها، و روش‌های اجرایی

۳-۱ تسهیلات

۳-۱-۱ دریافت، بازرسی و ذخیره

مسایل مربوط به تسهیلات از جمله ایجاد طبقه‌بندی‌های اتاق تمیز، آموزش کارکنان، پایش زیست‌محیطی، طرح‌های نمونه‌برداری، و محدودیت‌ها بهتر است با روش‌های خوب ساخت موجود (cGMP)[1] و استانداردهای

1-Extracellular matrix
2- Xenogeneic
3-Xenotransplantation
4-Infusion
5-Ex vivo
6-Facility

استانداردهای مرتبط[۲] برای ذخیره بافت در ارتباط با روش‌های خوب بافت (cGTP) [۳]سازگار باشند. شرایط همه مناطق بهتر است با استفاده از برنامه‌های احراز شرایط مشروح زیر مورد بررسی قرار گیرند:

الف ـ اطلاعات مربوط به قابلیت ردیابی،

ب ـ ارزیابی ریسک‌ها برای هر ماده، و

پ ـ آزمون‌های اختصاصی برای تعیین مشخصات.

راهنماهای ذخیره مواد به منظور فرآوری را می‌توان در استانداردهای مرتبط[۴] و راهنماهای GMP مربوط به عمر ماندگاری[۵]، یافت.

۳-۲ واکنشگرها

۳-۲-۱ اجزاء کشت بافتی

همه محیط‌های کشت و واکنشگرهای به کار رفته برای رشد یا نگهداری سلول‌ها، بافت‌ها، و اعضا بهتر است تحت راهنمای cGMP تولید شده باشد یا از سازمان‌هایی خریداری شوند که طبق این راهنماها عمل می‌کنند. مطلوب است که، همه محیط‌های کشت و واکنشگرها منشا غیرحیوانی داشته باشند یا حاوی اجزائی با منشا حیوانی نباشند، تا احتمال آلودگی و انتقال ویروس یا پریون[۶] به حداقل برسد. دست‌کم، بهتر است از محیط‌های کشت و واکنشگرهای سازمان‌هایی استفاده شود که کنترل‌های سخت‌گیرانه و موشکافانه "منبع‌یابی"[۷] را اعمال می‌کنند و فرآیندهای نهایی را صحه‌گذاری می‌نمایند تا ریسک عفونت به حداقل برسد. ایده‌آل‌تر این است که مواقع کار با سلول‌ها، بافت‌ها، یا مشتقات حیوانی، این‌ها را از تسهیلات پرورشی ویژه‌ای (مثلا گله‌های محصور بدون عوامل بیماری‌زا) که در آن‌ها کنترل اجداد صورت می‌گیرد، به دست آورد.

۳-۲-۲ محیط‌های کشت سلول و مکمل‌ها

از راهنماهای محصولات دارویی سترون تولیدشده با فرآوری آسپتیک[۸] می‌توان استفاده کرد. می‌توان از اطلاعات اضافی معتبر موجود در باره استفاده از محیط‌ها، مکمل‌ها، نوترکیب‌ها[۹]، مشتق‌شده از منابع حیوانی، یا منابع غیر حیوانی، آنزیم‌ها، سلول‌های تغذیه‌کننده[۱۰]، رشدمایه‌ها[۱۱] (دو یا سه بعدی، اگزوژن در برابر اندوژن)، مشتقات حیوانی، مشتقات غیرحیوانی، و سایر اجزاء با منبع حیوانی استفاده کرد (به مرجع شماره ۱۰ کتابنامه مراجعه کنید). از راهنماهای صحه‌گذاری پر کردن آسپتیک برای محصولات دارویی محلول نیز

1- Current Good Manufacturing Practices

۲- برای آگاهی در این زمینه می‌توان به استاندارد FDA 21 CFR 1271 مراجعه کرد.

3-Good Tissue Practices

۴ - یکی از این استانداردها، FDA 21 CFR 820 است.

5-Shelf-life
6- Prion
7-Sourcing
8-Aseptic
9-Recombinant
10-Feeder cells
11-Substrates

می‌توان بهره برد (به مرجع شماره ۱۳ کتابنامه مراجعه کنید). اقدامات تضمین کیفیت برای پذیرش همه اجزا، از جمله محیط، سرم، و سایر افزودنی‌ها بهتر است سوابقی با جزئیات منبع و شماره بهر را شامل شود.

۳-۳ روش‌های اجرایی

۳-۳-۱ عوامل ریسک بیولوژیکی

۳-۳-۱-۱ آلودگی با عوامل اتفاقی[۱]

سازمان جهانی بهداشت راهنماهایی را برای در نظر گرفتن عوامل اتفاقی منتشر کرده است[۲]. آلودگی با عوامل عوامل اتفاقی ازجمله ویروس‌هایی چون HBV,HCV یا HIV باید ارزیابی شوند. اجزای محیط کشت و عوامل فرآوری باید از نظر وجود پیروژن‌هایی[۳] چون اندوتوکسین‌ها[۴] مورد آزمون قرار گیرند.

معمولا، از LAL[۵] یا آزمون رنگ‌سنجی[۶] در این موارد استفاده می‌شود. این دو روش، به عنوان آزمون محصول نهایی برای اندوتوکسین‌ها در محصولات بیولوژیکی انسانی توصیه شده‌اند. در صحه‌گذاری آزمون‌های تب‌زایی[۷] باید از پروتکل‌های توصیه‌شده توسط مراجع ذی‌صلاح پیروی نمود[۸].

۳-۳-۱-۲ آزمون بار زیستی[۹]

اجزای غیر سلولی به کار رفته در تولید TEMPs باید پیش از افزودن سلول‌های زنده یا سایر اجزای بیولوژیکی، سترون شوند. اگر سلول‌های زنده قرار است در محصول نهایی نگهداری شوند، لازم است ثابت شود که سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا پیش از ادغام شدن[۱۰] در محصول، ایمن هستند (خواه از منابع اتولوگ، آلوژن، گزنوژنیک یا منابع تغییریافته ژنتیکی به دست آمده باشند).

یادآوری ـ آگاهی‌های بیشتر در این خصوص در استانداردهای EN 12442 و CFR 210 موجود است.

۳-۳-۲ مناطق فرآوری

برای اثبات اینکه آلودگی روش‌ها و تجهیزات پایین‌تر از یک حد مشخص نگه داشته می‌شود، باید از راهنماهای مناطق فراوری استفاده شود (به بندهای ۱۹، ۲۵ و ۲۷ کتاب‌نامه مراجعه کنید).

۳-۳-۲-۱ کنترل‌های پایش زیست‌محیطی

کنترل‌های زیست‌محیطی معمولا شامل ایجاد و نگهداری طبقه‌بندی اتاق تمیز در سطح پایه مناسب از طریق پایش‌های برنامه‌ریزی‌شده است. راهنماهای cGMP بهتر است برای تامین الزامات کلاس ۱۰۰ در مورد عملیات فرآوری بحرانی آسپتیک تلاش کنند. کفایت محیط اتاق تمیز از طریق پایش میکروبی هوا، آب، سطوح، اتاق تمیز و کارکنان انجام می‌شود. پایش زیست‌محیطی روزمره با ایجاد سطوح هشدار می‌تواند خطر را به صورت زودرس در مورد کفایت روش‌های تمیز کردن و سترون کردن پیش از رسیدن به سطوح کنشی

1-Adventitious agents

۲- به مراجع شماره ۱۱، ۱۴ و ۱۵ کتابنامه مراجعه کنید.

3-Pyrogens
4-Endotoxin
5- Limulus Amebocyte Lysate
6- Chromogenic
7-Pyrogenicity

۸ - به مراجع ۱۶ تا ۱۸ کتابنامه مراجعه کنید.

9-Bioburden testing
10-Incorporate

اعلام کند. علاوه بر پایش زیست‌محیطی منطقه تولید، محصولات را می‌توان از نظر کنترل میکروبی در طول مراحل بحرانی تولید، مورد پایش قرار داد[1].

۳-۳-۲-۲ روش‌های نگهداری پیشگیرانه و کالیبراسیون روزمره

روش‌های نگهداری پیشگیرانه و کالیبراسیون بهتر است در بازه‌های زمانی مشخص روی تجهیزات انجام شود. کالیبراسیون‌ها، در صورت امکان، بهتر است در برابر استانداردهای ردیابی‌پذیر، مثلا نهادهای استانداردسازی انجام شود.

۳-۴ غربال‌گری اهداکننده

۳-۴-۱ منابع انسانی

ویژگی‌های عمومی در مورد مناسب بودن اهداکننده که جنبه‌های مربوط به بررسی بیماری‌ها (میکروبی و ویروسی) و ایمنی عمومی را پوشش می‌دهد، می‌تواند توسط تولیدکننده، با استفاده از روش آزمون‌های صحه‌گذاری‌شده انجام شود. اگر از اهداکننده‌های اتولوگ استفاده می‌شود، غربال‌گری و آزمون مواد اهداکننده مورد نظر برای پیوند توصیه شده و برای همه منابع آلوژنیک اجباری است[2]. نمونه‌های اهداکننده باید از نظر HIV نوع I و II، هپاتیت B و C، ترپونما پالیدوم[3]، ویروس انسانی لنفوتروفیک t نوع I و II[4] و سیتومگالوویروس[5] در سلول‌ها و بافت‌های غنی از لوکوسیت[6] آزمون شود.

۳-۴-۲ سوابق اهداکننده و بایگانی نمونه‌ها

گونه، سن، جنس، و داده‌های مربوط به منشا سلول، بافت، و اعضای اهداکننده (از جمله کشور زادگاه) بهتر است مستند شوند. استفاده از سلول‌ها، بافت‌ها و اعضا باید استانداردهای موجود، خصوصا ثبت اهداکننده برای بافت‌ها، نگهداری سوابق، برچسب‌گذاری، پیگیری محصول، و الزامات هشدار در مورد بیماری‌های قابل انتقال را تامین کنند. آیین‌های اخلاقی و قانونی شامل استفاده از فرم رضایت‌نامه آگاهانه برای اهدای سلول‌های انسانی، بافت‌ها و اعضا باید رعایت شوند.

۳-۴-۳ منابع حیوانی

منابع حیوانی و غربال‌گری آن‌ها جهت به حداقل رساندن انتقال متقابل گونه‌ای عوامل با منشا حیوانی[7] و شناخته‌شده لازم است. آزمون‌های مورد نیاز، به گونه اهداکننده و منطقه جغرافیایی بستگی دارد. راهنماهای پیوند از حیوانات قابل کاربرد هستند و تولیدکننده باید آزمایشگاه‌های معتبر با سطح تجربه کافی و نیز با نهادهای مقرراتی برای شناسایی و صحه‌گذاری برنامه‌های مناسب آزمون در ارتباط باشد.

۳-۵ فرآوری و توصیف سلول، بافت و عضو

۳-۵-۱ فرآوری

۱- به مراجع ۱۹، ۲۶، ۲۹ و ۳۰ کتابنامه مراجعه کنید.

۲- به مرجع ۱ کتابنامه مراجعه کنید.

3- Treponema pallidum
4- Human t-lymphotropic virus types 1 and 2
5- Cytomegalovirus
6- Leukocyte
7-Zoonotic

در ارتباط با طراحی، تعیین مشخصات و ساخت TEMPs، باید از cGMPs در تلفیق با راهکارهای خوب بافت (GTP) حسب اقتضاء توسط هر تولید کننده TEMP استفاده نمود.

۳-۵-۲ سلول‌ها

از راهنماهای موجود در زمینه اصول صحه‌گذاری فرآیند بهتر است استفاده شود[۱]. الزامات لازم برای آزمـون و قابلیت انجام برخی آزمون‌ها ممکن است بسته به این که سلول‌ها به صورت پشت سر هم و یا به صورت بافت اولیه برداشته شده‌اند، متفاوت باشند. بانک‌های سلولی مناسب یا منابع تازه بافتی باید نگهداری شوند.

۳-۵-۳ بسط[۲]

روش‌های تضمین کیفیت برای پذیرش همه اجزا، از جمله محیط‌های کشت و سایر افزودنی‌ها بهتر است الزامات مربوط به سوابق حاکی از جزئیات مربوط به منابع اجزاء و شماره بهرهای متناظر را دربرگیرد. برای پایش محیطی از نظر میکروبی، می‌توان درصورت وجود استانداردهای ملی میکروبی مرتبط به آن‌ها ارجاع داد.

یادآوری ـ از مرجع ۴۱ کتابنامه هم می‌توان اطلاعات لازم را کسب کرد.

۳-۵-۴ تعیین مشخصات

جنبه‌های مربوط به لاین‌های سلولی[۳] باید مورد توجه قرار گیرد:

الف ـ پیشینه و مشخصات عمومی لاین سلولی از جمله تصدیق گونه‌ها و عدم وجود عوامل اتفاقی،

ب- سیستم بانک سلولی؛ و

پ - آزمون کنترل کیفیت.

در تعیین مشخصات بهتر است بررسی پروفایل ایزوزیم[۴]، هسته‌شناسی[۵]، کـارایی تشـکیل کلنـی، مشخصـات عملکردی، تومورزایی، تحلیل دقیق ساختار ایمنی‌شناسی لحاظ شود.

در راهنماهای مربوط به ارائه اطلاعات شیمی، ساخت و کنترل، و چگونگی آمایش سلول‌های پیکری اتولـوگ توسط تولیدکننده، باید مواردی مثل هویت سلول‌ها، پروفایل نشان‌دهنده همگنی[۶] آن‌ها، پایداری و سازگاری سازگاری محصول برای مواد بیولوژیک ذکر شود. این اطلاعات ممکن اسـت شـامل انقضـا/پایـداری، ریخـت-شناسی[۷] سلول، قابلیت رشد (زیست‌پذیری)[۸] سلول و ویژگی‌های فنوتیپی مولکولی باشد. سایر مدارک جنبه-جنبه‌های مربوط به الزامات تداوم لاین‌های سـلولی را بـرای اسـتفاده در تولیـدات بیولوژیـک و واکسـن فلـج اطفال، سلول‌های پیکری انسانی و ژن درمانی، موضوعات مرتبط با بیماری عفونی در پیوند از حیوانات، ایمنی ویروسی برای محصولات مشتق از لاین‌های سلولی با منشا انسانی یا حیوانی و آزمون‌های لازم بـرای تولیـد و

۱- به مرجع ۳۸ کتابنامه مراجعه کنید.

2-Expansion
3-Cell line
4- Isozyme profiling
5- Karyology
6-Homogeneity
7-Morphology
8-Viability

محصول نهایی، آزمون‌های کنترل کیفیت، حضور باکتری‌ها، قارچ‌ها، مایکوپلاسما، ویروس‌ها و آزمون‌های تومور زایی را پوشش می‌دهند.

۳-۵-۴-۱ اتولوگ

از راهنماهای موجود برای کاربردهای محصولات متشکل از سلول‌های زنده اتولوگ دستکاری شده به صورت خارج محیطی و مورد نظر برای ترمیم یا بازسازی ساختار، می‌توان استفاده کرد.

۳-۵-۴-۲ آلوژنیک

از اطلاعات موجود در باره تولید و آزمون داروها و مواد زیست‌شناختی جدید تولیدشده از طریق فناوری DNA نوترکیب می‌توان استفاده نمود.

۳-۵-۴-۳ گزنوژنیک

از راهنماهای موجود برای استفاده از منابع گزوژنیک می‌توان بهره برد (برای مثال مراجع ۴۶، ۷، ۲۳، ۲۴، ۲۹، ۳۷، ۴۲، ۴۷ و ۴۸ کتابنامه).

۳-۵-۴-۴ تغییر ژنتیکی یافته

اطلاعات موجود درباره تولید و آزمون داروهای جدید و مواد بیولوژیکی تولید شده با کمک فناوری DNA نوترکیب می‌تواند کمک‌کننده باشد.

پیوست الف

(اطلاعاتی)

کتابنامه

[1] “Human Tissues Intended for Transplantation,” FDA, 21 CFR parts 16 and 1270, 1997.
[2] “Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Establishment Registration and Listing,” FDA, Federal Register 5447- 5469, 2001.
[3] “Regulation of Biological Products.” Section 351(a) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a), FDA.
[4] American Heritaget Dictionary of the English Language, Fourth Edition Copyrightr 2000 by Houghton Mifflin Company.
[5] FDA Regulation “Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products”, October 14, 1993, (58 FR 53248).
[6] “Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue- Based Products,” FDA, 21 CFR parts 210, 211, 820, and 1271, Fed. Register 64 (189): 52696-52723, 1999.
[7] “Animal Tissues and Their Derivatives Utilized in the Manufacture of Medical Devices, Part 1; Analysis and Management of Risk, Part 2; Controls on Sourcing, Collection and Handling, Part 3; Validation of the Elimination and/or Inactivation of Viruses and Transmissible Agents,” BS EN 12442, 2000.
[8] AATB Standard For Tissue Banking, 10th Edition, 2002, D4.000FF Donor Suitability.
[9] “Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement,” FDA 21 CFR 1271, Jan. 8, 2001.
[10] “Animal Sera, Animal Sera Derivatives and Substitutes Used in the Manufacture of Pharmaceuticals: Viral Safety and Regulatory Aspects,” Brown, F., Cartwright, T., Horaud, F., and Spieser, J. M. (eds.), *Dev. Biol. Stand. 99*, 1999.
[11] “Screening and Testing of Donors of Tissue Intended for Transplantation,” USDHSS, 7/97.
[12] “FDA Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing,” U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 1987.
[13] “Validation of Aseptic Filling for Solution Drug Products,” PDA, 1980.
[14] “WHO Requirements for Poliomyelitis Vaccine (Oral),” *WHO Tech. Rep. Ser*., 687, 1983, pp. 107-174.
[15] Mathieu, M., (ed), “Biologics Development: A Regulatory Overview,” Waltham: Paraxel International Publishers, 1993.
[16] <85> Bacterial Endotoxin Testing, USP23, 1/95.
[17] “Bacterial Endotoxins—Test Methodologies, Routine Monitoring and Alternatives to Batch Testing,” AAMI ST-72-D, In process (2001).
[18] “Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products and Healthcare Products,” Dept. Of Health and Human Services, FDA, CDER, December 1987.
[19] *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, CDC, NIH, 4th edition, 1999.
[20] “Harmonization International Conference: Guidelines Availability; Biotechnologies/Biological Pharmaceutical Products; Viral Safety Evaluation,” FDA (Federal Register), 5/95.

[21] Picciolo, G. L., Hellman, K. B., and Johnson, P. C., “Meeting Report: Tissue Engineered Medical Products Standards: The Time is Ripe. Tissue Engineering,” 4(1), 1998, pp. 5-7.
[22] Guidance for Industry (Draft), “Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Contacts,” HHS, FDA, CBER, Dec. 1999.
[23] Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, “Note for Guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products,” CPMB/BWP/1230/
98, Revised April 1999.
[24] “PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation,” Federal Register 65, No. 202, October 2000.
[25] *Guide to Inspection of Microbiological Pharmaceutical QC Laboratories*, 1993.
[26] Federal Standard 209E, “Airborne Particulate Cleanliness Classes in Clean Rooms and Clean Zones,” DOD, 1992.
[27] ISO14698, Cleanrooms and Associated Controlled Environments—Biocontamination Control; Part 1, Biocontamination Control General Principles; Part 2, Evaluation& Interpretation of Biocontamination Data; and Part 3, Biocontamination Control of Surfaces.
[28] United States Pharmacopeial Convention, “Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments,” *Pharmacopeial Forum*, 21, 1995, pp. 440-462.
[29] Baseline, pharmaceutical engineering guide, “A Guide for New Facilities,” The Society of Pharmaceutical and Medical Device Professionals, Vol. 4: Water and Steam Guide, Rev C, 1998.
[30] Ward, S. M., “Global Harmonization of Regulatory Requirements for Premarket Approval of Autologous Cell Therapies,” Food and Drug Law Journal, 55(2), 2000, pp. 225-244.
[31] “FDA Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue- Based Products,” U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services (Federal Register) 62, 1997, pp. 9721-9722.
[32] AATB Standard For Tissue Banking, 10th Edition, 2002.
[33] “Public Health Service Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation,” U.S. Food and Drug Administration, CBER, January 19, 2001.
[34] “Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement; Proposed Rule,” FDA, Federal Register 66, 2001.
[35] “WHO Requirements for Continuous Cell Lines used for Biological Production,” *WHO Tech. Rep. Ser*., 745, 1987, pp. 93-107.
[36] American Assoc. of Tissue Banks, “Standards for Tissue Banking,” 1998, pp. 1-104.
[37] “Aseptic Processing of Health Care Products,” 13408-1, ISO-CD, 1997.
[38] “FDA Guidelines on General Principles of Process Validation,” CDER/CDRH, 1987
[39] Hay, R. J., Miranda-Cleland, M., Durkin, S., and Reid Y. A., “Cell Line Preservation and Authentication,” *Animal Cell Culture*, Third Edition, J. R. W. Masters (ed), Oxford University Press, 2000, pp. 69-103.
[40] Hay, R. J., “Testing Cell Cultures for Microbial and Viral Contaminants,” *Cell Biology: a Laboratory Handbook*, 2 (1), 1998, pp. 43-62.
[41] “Fundamentals of Microbiological Environmental Monitoring,” PDA, 1990.
[42] “FDA Points to Consider in the Characterization of Cell Lines to Produce Biologicals,” U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 1993.
[43] “FDA Guidance for the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description for Autologous Somatic Cell Therapy Products,”

U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, January, 1997 (62 FR 1460).
[44] Tolnai, S., “A Method for Viable Cell Counts,” *TCA Manual*, 1,1975, pp. 37-38.
[45] “FDA Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy,” U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 1998.
[46] <1050> “Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin,” USP 24/NF 19, 2000, pp. 2026-2034.
[47] “FDA Points to Consider in Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology,” FDA, 1985.
[48] ISO 10993, Parts 1–17, Biological Evaluation of Medical Devices, International Organization of Standardization, Geneva, Switzerland.
[49] “FDA Guidance on Applications for Products Comprised of Living Autologous Cells Manipulated Ex Vivo and Intended for Structural Repair on Reconstruction,” U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, May, 1996 (61 FR 26523).
[50] <1046> “Cell and Gene Therapy Products,” *Pharmacopial Forum*, 26 (1), 2000, pp. 56-123.
[51] “Ad Hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy,” Committee for Proprietary Medicinal Products, 1989