ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 21709—2024

Биотехнология

БИОБАНКИНГ

Требования к процессу и качеству для создания, поддержания и характеристики клеточных линий млекопитающих

(ISO 21709:2020 + Amd 1:2021, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2024

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Российский институт стандартизации» (ФГБУ «Институт стандартизации») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 326 «Биотехнологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 3 мая 2024 г. № 579-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 21709:2020 «Биотехнология. Биобанкинг. Требования к процессу и качеству для создания, поддержания и характеристики клеточных линий млекопитающих» (ISO 21709:2020 «Biotechnology — Biobanking — Process and quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines», IDT), включая изменение Amd 1:2021.

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ИСО/ТК 276 «Биотехнология» Международной организации по стандартизации (ИСО).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 Некоторые элементы настоящего стандарта могут являться объектами патентных прав

Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)

© ISO, 2020
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2024

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Общие требования 3
5 Требования к процессу 6
6 Оценка эффективности и улучшение качества 13
Приложение А (справочное) Рекомендуемый объем единиц для биобанкинга клеточных линий 14
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам 15
Библиография 16

Введение

Научные исследования, использующие клеточные линии, внесли большой вклад в понимание здоровья человека. Клеточные культуры все чаще дополнительно применяют в исследованиях, использующих моделирование на животных. Хотя клеточные линии являются важным инструментом для исследований, недавно были выявлены потенциальные проблемы.

Клеточные линии обладают уникальными характеристиками и свойствами, которые могут меняться по мере их дальнейшего пассирования. Исходный фенотип (например, экспрессия специфических биомаркеров) может быть утрачен или могут появиться новые характеристики или свойства (например, развитие онкогенности). Важно минимизировать пассаж, чтобы сохранить исходные характеристики, которые присутствовали при создании первой клеточной линии.

Могут возникнуть и другие проблемы, такие как контаминация микроорганизмами или другой клеточной линией, а также неправильная идентификация. Культуры могут подвергнуться контаминации во время создания клеточной линии или позже, когда культуры пассируются. Эти проблемы часто не видны визуально и требуют специального анализа для обнаружения.

Чтобы помочь в решении этих проблем, исследовательское сообщество обратило внимание на необходимость международной разработки стандартов для биобанков. ИСО 20387 был опубликован для обеспечения наличия всеобъемлющего стандарта для биобанков. Настоящий стандарт содержит дополнительные технические спецификации для биобанков, работающих с линиями клеток млекопитающих. Такие биобанки могут продемонстрировать свою компетентность в области биобанкинга, соблюдая требования настоящего стандарта в дополнение к требованиям ИСО 20387.

В настоящем стандарте использованы следующие формулировки:

- «должен» обозначает требование;
- «следует» — рекомендацию;
- «может» — разрешение;
- «способен» — возможность.

Более подробная информация приведена в Директивах ИСО/МЭК, часть 2.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Биотехнология

БИОБАНКИНГ

Требования к процессу и качеству для создания, поддержания и характеристики клеточных линий млекопитающих

Biotechnology. Biobanking. Process and quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines

Дата введения — 2025—03—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к процессу и качеству биобанкинга клеточных линий млекопитающих (включая человека). В нем приведены требования к фундаментальным процедурам биобанка, работающего с клеточными линиями, таким как создание, получение, идентификация, размножение, консервация, хранение, контроль качества и распространение клеточных линий.

Настоящий стандарт может быть применен организациями, осуществляющими деятельность по биобанкированию клеточных линий млекопитающих, используемых для исследований и разработок, пользователями биобанка, организациями и схемами, использующими органы коллегиальной оценки и аккредитации.

Настоящий стандарт не распространяется на биологический материал, предназначенный для терапевтического использования.

Примечание — Международные, национальные или региональные нормы или требования могут также применяться к конкретным темам, рассматриваемым в настоящем стандарте.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 20387:2018, Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking (Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования)

ISO 20391-1, Biotechnology — Cell counting — Part 1: General guidance on cell counting methods (Биотехнология. Подсчет клеток. Часть 1. Общее руководство по методам подсчета клеток)

ISO 20391-2, Biotechnology — Cell counting — Part 2: Experimental design and statistical analysis to quantify counting method performance (Биотехнология. Подсчет клеток. Планирование эксперимента и статистический анализ количественной оценки эффективности метода подсчета)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО по адресу: http://www.iso.org/obp;
- Электропедия МЭК по адресу: http://www.electropedia.org/.

Издание официальное

3.1 **культивирование клеток** (cell culture): Выращивание клеток, отделенных от родительской ткани путем спонтанной миграции или механического/ферментативного рассеивания для размножения и последовательных пассажей *in vitro*.

Примечание 1 — Дополнительная информация приведена в [6].

3.2 **клеточная линия** (cell line): Потомство первичной культуры (3.15), полученное в результате ее пассирования после прохождения этапа кризиса/старения либо спонтанно, либо после введения иммортализирующих факторов.

Примечание 1 — Линия клеток является непрерывной для пролиферации.
Примечание 2 — Дополнительная информация приведена в [7].

3.3 **морфология клетки** (cell morphology): Форма и структура клетки.

Примечание 1 — Морфология может быть представлена одним параметром или комбинацией двух или более параметров.

3.4 **клеточный штамм** (cell strain): Потомство первичной культуры (3.15) до того, как она была пассирована после прохождения этапа кризиса/старения или иммортализирована путем введения иммортализирующих факторов.

Примечание 1 — Не все клеточные штаммы будут продолжать пролиферацию до распространения клеточных линий.

3.5 **тип клетки** (cell type): Классификация, используемая для различения отдельных форм клеток.

3.6 **криоконсервация** (cryopreservation): Хранение клеток и тканей в замороженном состоянии в условиях, когда их жизнеспособность сохраняется.

3.7 **производный материал** (derivative material): Биологический материал, который был получен в результате первоначального донорства.

Пример — Используемые производные материалы могут быть клеточными линиями.

3.8 **время удвоения** (doubling time): Время, необходимое для удвоения количества культивируемых клеток.

3.9 **создание клеточной линии** (establishment of cell line): Процесс получения клеточной линии, способной к неограниченной пролиферации.

3.10 **проверка идентичности** (identity verification): Часть процесса проверки подлинности клеточной линии, в которой генетически подтверждено происхождение клеток.

3.11 **микроб, микроорганизм** (microbe, microorganism): Одноклеточные живые организмы, которые невозможно увидеть невооруженным глазом, а только под микроскопом.

3.12 **число пассажей** (passage number): Количество проведенных пассажей.

3.13 **уровень удвоения популяции;** УУП (population doubling level; PDL): Общее число удвоений популяции *клеточной линии* (3.2) или *клеточного штамма* (3.4) с момента его инициации *in vitro*.

Примечание 1 — Дополнительная информация приведена в [7].

3.14 **первичные клетки** (primary cells): Клетки, выделенные непосредственно из тканей или органов, взятых непосредственно из организма, с использованием ферментативных или механических методов.

3.15 **первичная культура** (primary culture): Культура, выращенная из клеток, тканей или органов, выделенных непосредственно из организма, и до стадии ее субкультурирования, размножения и получения последовательных пассажей *in vitro*.

Примечание 1 — Дополнительная информация приведена в [6].

3.16 **жизнеспособность** (viability): Признак живого организма (например, метаболически активного, способного к воспроизводству, имеющего неповрежденную клеточную мембрану или обладающего способностью возобновлять эти функции), определенный на основе предполагаемого использования.

4 Общие требования

4.1 Общие положения

Во время всего процесса работы с клеточными культурами необходимо соблюдать меры предосторожности для того, чтобы избежать перекрестной контаминации между различными образцами/пробами. Мерами предосторожности является использование одноразового материала, по возможности, или проведение соответствующих процедур очистки поверхностей и инструментов между обработкой различных образцов/проб.

Биобанк должен создать, внедрить и поддерживать систему менеджмента качества в соответствии с ИСО 20387:2018, раздел 8. Следует руководствоваться ИСО 20387:2018, 4.

4.2 Юридические и этические требования

Следует руководствоваться ИСО 20387:2018, 4.3.

Биобанк должен обратиться в компетентный институциональный/независимый комитет по этическому надзору, отвечающий за изучение и оценку любых соответствующих этических принципов/требований.

Биобанк должен выполнять требования ИСО 20387:2018, 4.1.6 и 7.2.3.4. Биологический материал, являющийся источником клеточной линии, необходимо собирать, транспортировать и обрабатывать в соответствии с международно-принятыми процедурами.

Биобанк должен быть осведомлен и способен продемонстрировать соблюдение соответствующих этических норм, законов и правил, утвержденных на национальном, региональном и международном уровнях, связанных с биологическим материалом, хранящимся в биобанке.

4.3 Помещения

4.3.1 Общие положения

В процессе работы следует руководствоваться ИСО 20387:2018, 6.3.

Рабочие помещения должны быть спроектированы и эксплуатироваться таким образом, чтобы в процессе работы попадание, образование и удержание частиц и микроорганизмов было минимизировано.

Биобанк должен разработать протокол для контроля качества помещений/специально выделенных рабочих зон.

При необходимости можно применять методы контроля, приведенные в серии ИСО 14644.

4.3.2 Помещения для работы с клеточными культурами

Биобанк, культивирующий и консервирующий клеточные линии, должен выделить отдельные помещения/зоны для работы с клеточными культурами.

Биобанк должен проводить оценку уровня биологической безопасности клеточных линий, с которыми проводится работа. Биобанк должен также оценивать риски возникновения удушья из-за утечки жидкого азота. Биобанк должен регламентировать количество и состояние резервуаров с жидким азотом, методы его хранения и установить соответствующий датчик концентрации кислорода в рабочих помещениях.

Биобанк должен соблюдать требования биологической безопасности и охраны своих помещений для минимизации рисков нанесения вреда персоналу и окружающей среде при работе с клеточными линиями.

Биобанк должен принимать необходимые меры по контролю состояния вентиляции.

Биобанк должен обеспечить наличие отдельного помещения для хранения дубликатов (копий) клеточных линий для предотвращения потери собранных клеточных линий в чрезвычайных ситуациях. Если биобанк не может выделить отдельное альтернативное помещение для хранения, то клеточные линии необходимо дублировать и хранить в отдельных резервуарах с жидким азотом. Если биобанк не может выполнить требование по дублированию всех хранящихся у него клеточных линий, то он должен сделать дубликаты отдельных клеточных линий или тех, которые могут потребоваться по условиям контрактов.

Биобанк должен выделить отдельную зону для работы с депонированными клеточными линиями и/или тканями. Эти зоны можно использовать только в том случае, если они очищены от микробной контаминации.

4.4 Оборудование

4.4.1 Общие положения

В своей работе биобанк должен руководствоваться ИСО 20387:2018, 6.5.

Оборудование, используемое в биобанках, выбирают в соответствии с определенными биобанком конкретными критериями качества, а также для возможности управления рисками, которые могут повлиять или воздействовать на проводимые анализы, испытания или их достоверность.

Также необходимо проводить мониторинг всех инкубаторов, используемых в процессе работы в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

Биобанк должен быть оснащен или иметь контролируемый доступ к приведенному ниже оборудованию, которое соответствует минимальным требованиям к процессу культивирования клеток. Биобанк должен также обеспечивать соблюдение требований к качеству и безопасности оборудования.

a) Шкаф биологической безопасности (класс II, класс III): физическая конструкция, защищающая клеточные культуры от контаминантов, а персонал — от потенциально опасных биологических веществ. Шкаф может соответствовать различным предписаниям по биобезопасности в зависимости от уровня биобезопасности биологических материалов, с которыми ведется работа.

b) Оборудование для подсчета клеток: рекомендуется проводить автоматический подсчет клеток. В процессе работы также можно использовать слайд для ручного подсчета клеток (например, слайд гемоцитометра).

c) Инкубатор с CO_2: рекомендуется наличие функции самоочистки;

d) Морозильная камера: рекомендуется использовать регистратор данных, систему сигнализации и резервную систему.

e) Холодильник: рекомендуется использовать регистратор данных, систему сигнализации и резервную систему.

f) Резервуар с жидким азотом с системой контроля температуры и сигнализации: рекомендуется для хранения клеточных линий в паровой/жидкой фазе.

g) Микроскоп: рекомендуется наличие камеры для документирования.

h) Другое общелабораторное оборудование (например, автоклав, морозильная камера, холодильник, центрифуга).

i) Инвертированный микроскоп (оснащенный камерой).

Биобанк должен быть оснащен или иметь контролируемый доступ к оборудованию, используемому в процессе замораживания клеточных линий.

Биобанк должен укомплектовать свои помещения соответствующим оборудованием для обеспечения того уровня биобезопасности, который требуется по результатам проведенной оценки (документированный анализ риска), см. 4.3.2. При этом следует руководствоваться ИСО 20387:2018, 6.3.5.

Биобанк должен иметь в наличии средства индивидуальной защиты в соответствии с уровнем биобезопасности помещения и характером клеточной линии, с которой проводится работа. Персонал учреждения должен носить соответствующие средства индивидуальной защиты во время культивирования клеток во избежание контакта с культуральной средой или аэрозолем, который может выделяться в процессе работы.

Персонал, работающий с замороженными материалами или жидким азотом, должен использовать криогенные средства индивидуальной защиты.

Оборудование для хранения клеточных линий должно быть оснащено системой мониторинга и сигнализацией или системой дистанционного управления для немедленного реагирования на неисправность или поломку оборудования. Все неисправности или поломки оборудования, а также принятые впоследствии меры подлежат учету и фиксированию в документации биобанка. Биобанк должен иметь аварийный генератор или другое оборудование, необходимое для защиты клеточных линий при отключении электроэнергии.

Биобанк должен иметь необходимое резервное оборудование (например, инкубаторы с вакуумированным газом CO_2, морозильные камеры и емкости с жидким азотом) на случай возникновения неисправности или поломки оборудования.

4.4.2 Контроль технического состояния оборудования

Через запланированные временные интервалы биобанк должен проводить проверку характеристик следующего оборудования, используемого в процессе работы с клеточными линиями:

a) автоклава: в зависимости от уровня безопасности проводят контроль давления, температуры, предохранительного клапана, выхода пара, очистки и микробиологического и химического контроля процесса;

b) шкафа биологической безопасности: проверяют поток воздуха, состояние HEPA-фильтра, стерильность и чистоту;

c) CO_2 инкубатора: температура, влажность, система CO_2, стерильность и чистота;

d) резервуара для жидкого азота: уровень жидкого азота, температура и проверка системы сигнализации;

e) микроскопа: компоненты и чистота;

f) холодильника: температура и стабильность подачи электроэнергии;

g) морозильной камеры с ультранизкой температурой: состояние компрессора, температурной системы и стабильность электроснабжения;

h) системы вентиляции: контроль;

i) устройств для мониторинга кислорода: контроль;

j) резервного оборудования: состояние и стабильность электроснабжения и/или подачи азота или CO_2 при аварийном отключении электроэнергии.

Акты о проведении контроля технического состояния оборудования подлежат хранению в биобанке. Детали любых обнаруженных отклонений должны быть отражены в этих актах.

4.5 Реагенты

Реагенты для использования в рабочих процессах выбираются биобанками в соответствии с критериями контроля качества, установленными в конкретном биобанке, и для управления рисками, которые могут повлиять или воздействовать на проведенные анализы, испытания или их достоверность.

Биобанк должен установить, документировать и внедрить процедуры оценки стабильности реагентов; эта процедура должна определять критерии внутреннего или внешнего контроля качества (т. е. антител, разбавителей, калибраторов).

4.6 Персонал

4.6.1 Общие положения

В своей работе биобанк должен руководствоваться ИСО 20387:2018, 6.2.1.

Вакцинация персонала является обязательной в соответствии с оценкой риска.

4.6.2 Компетентность персонала

Применяются требования ИСО 20387:2018, 6.2.2.

Биобанк обязан информировать персонал о рисках для здоровья и безопасности при работе с клеточными линиями. Биобанк должен обеспечить обучение персонала технике безопасности с регулярным повышением квалификации в зависимости от уровня биобезопасности помещений.

Биобанк должен обеспечить, чтобы персонал, участвующий в культивировании клеток, был компетентен в выполнении соответствующих задач и обладал необходимыми знаниями по обнаружению и предотвращению микробной и перекрестной контаминации и неправильной идентификации.

4.6.3 Обучение персонала

Применяют требования ИСО 20387:2018, 6.2.3.

Биобанк должен обеспечить соответствующее и актуальное обучение (внутреннее и/или внешнее) персонала биобанка с регулярным повышением квалификации. Обучение должно включать следующие темы, при этом не ограничиваться ими:

a) методы культивирования клеток, включая асептические лабораторные навыки;

b) характеристика и проверка подлинности клеточных линий;

c) создание клеточных линий;

d) этика, конфиденциальность и безопасность данных;

e) здоровье и безопасность;

f) методы консервации и хранения;

g) контроль условий окружающей среды в зонах работы с клеточными культурами;

h) контроль качества клеточных линий, включая обнаружение и предотвращение микробной и перекрестной контаминации и ошибочной идентификации;

i) транспортирование клеточных линий, включая, например, соответствующие правила перевозки клеточных линий.

Биобанк должен периодически проверять знания сотрудников, участвующих в технологическом процессе в ручном режиме, чтобы удостовериться, что рабочий процесс осуществляется в соответствии с внутренними процедурами.

4.6.4 Биориск и биобезопасность персонала

Биобанк должен оценить биориски работы с клеточными линиями в помещениях и внедрить соответствующие меры биобезопасности для защиты персонала.

5 Требования к процессу

5.1 Создание клеточных линий в биобанке

5.1.1 Общие положения

5.1.1.1 В процессе создания клеточных линий применяют требования ИСО 20387:2018, 7.1.

5.1.1.2 Биобанк может производить клеточные линии из клеток или тканей, полученных от млекопитающих, включая человека.

5.1.1.3 Биологический материал, являющийся источником получения клеточной линии, должен быть собран, транспортирован и обработан в соответствии с существующими стандартами ИСО или международно-признанными процедурами.

Пример — Такие стандарты ИСО включают ISO/TS 20658.

5.1.1.4 Биобанк должен получить клинические и биологические характеристики источника клеточной линии, включая вид донора, происхождение, этническую принадлежность, пол, возраст, вид собранного материала (например, ткань, кровь и т. д.) и состояние заболевания, если это возможно и целесообразно. Биобанк должен хранить всю информацию о созданных клеточных линиях и фиксировать в документах информацию об их консервации и хранении.

5.1.1.5 Биобанк должен обеспечить сбор и обработку материалов в соответствии с этическими требованиями. Биобанк должен обрабатывать клиническую информацию и другие данные, касающиеся донора/источника клеточного материала с соблюдением требований безопасности и конфиденциальности личности донора.

5.1.1.6 Биобанк должен присвоить уникальный идентификатор клеточной линии в международно-признанном и четком формате маркирования в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.5 а). Прослеживаемость биологического материала и связанных с ним данных должна быть обеспечена в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.5.

Примечание — См. сайт Международного комитета по проверке подлинности клеточных линий (ICLAC: https://iclac.org) или Cellosaurus (https://web.expasy.org/cellosaurus/).

5.1.1.7 Биобанк должен разработать и внедрить меры по предотвращению перекрестной контаминации.

5.1.1.8 Биобанк должен применять соответствующие асептические техники при работе с клеточными линиями. Биобанк должен также воздерживаться от использования антибиотиков или антимикотиков. Если при работе с клеточными линиями биобанк использует антибиотики или антимикотики, уровень антибиотиков или антимикотиков должен быть проверен в конце процесса культивирования.

5.1.2 Выделение и очистка первичных клеток

Биобанк должен установить, внедрить и соблюдать процедуры по получению и обработке источников первичных клеток.

К источникам первичных клеток относятся ткани, костный мозг, кровь (например, мобилизованная периферическая кровь, пуповинная кровь) и эмбрионы.

Биобанк должен сохранять дополнительные исходные материалы для подтверждения происхождения и, если применимо, для гистопатологического подтверждения.

5.1.3 Первичные культуры

5.1.3.1 Культивирование

Для культивирования клеток биобанк должен использовать соответствующие питательные вещества и добавки, которые могут оптимизировать результаты культивирования клеток с точки зрения их пригодности для использования по назначению (например, воспроизводимость, стабильность или выделение).

5.1.3.2 Характеристика

Биобанк должен проводить характеристику первичных культур в соответствии с типами их клеток и предполагаемым использованием. Биобанк должен проводить идентификацию и верификацию клеточных культур при наличии информации о характерных признаках.

5.1.4 Клеточные линии

5.1.4.1 Создание клеточных линий

Биобанк должен регистрировать метод и процесс, применяемые для создания клеточных линий (например, путем вирусной инфекции или спонтанной индукции в результате радиационного облучения или химической обработки).

5.1.4.2 Проверка подлинности и характеристика

Биобанк должен проверять подлинность и характеристики вновь созданных клеточных линий для подтверждения их идентичности и проверки на наличие контаминантов, с использованием нижеприведенных методов:

a) анализ для определения уникальных атрибутов;

b) для определения микробной контаминации: визуальный осмотр, обнаружение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), обнаружение ДНК на основе флуоресценции, культуральный анализ, иммуноферментный анализ, микроскопическое наблюдение или эквивалентный метод;

c) для проверки вида и подлинности: анализ коротких тандемных повторов (STR), анализ кариотипа, ДНК-баркодинг или эквивалентный метод.

5.2 Получение определенных клеточных линий

5.2.1 Общие положения

Для приемки клеточных линий применяют требования ИСО 20387:2018, 7.3.2 и А.2. Биобанк должен определить, внедрить и документировать процедуры получения клеточных линий в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.3.2.1.

Принцип доступа должен быть определен в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.3.1. Биобанк должен иметь предписания по приемке, процедуры и формы, доступные, предпочтительно онлайн, для разъяснения прав и обязанностей биобанка и поставщика.

Прослеживаемость клеток и связанных с ними данных должна быть обеспечена в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.5.

Биобанк может получать заявки на депонирование от внешнего поставщика или самостоятельно запрашивать депонирование у поставщика. Биобанк должен регистрировать все заявки на депонирование для использования в будущем.

5.2.2 Рассмотрение заявки на депонирование

Биобанк рассматривает заявки на депонирование для определения соответствия депонируемой клеточной линии, основываясь на следующих критериях:

a) юридические аспекты или требования, такие как вопросы интеллектуальной собственности, право на распространение и распоряжение, или любые договорные обязательства;

b) преаналитическая информация (например, метод и условия культивирования, метод консервации и условия хранения);

c) уровень биобезопасности клеточных линий;

d) предварительно определенные критерии качества (например, отсутствие контаминации посторонними организмами, отсутствие опасных для здоровья человека материалов, научное описание, включая морфологию, таксономическое обозначение и т. д.), при необходимости.

Биобанк должен получить от поставщика доступную информацию о характеристиках клеточных линий.

Биобанк должен обеспечить составление документально оформленного соглашения или юридически обязательного документа в случае, если клеточную линию принимают на хранение от поставщика. В таких соглашениях описывают права и обязанности, а также защиту интересов поставщика и биобанка в отношении распространения и интеллектуальной собственности клеточной линии.

Биобанк должен предоставить заинтересованным сторонам критерии доступа к клеточным линиям, находящимся в биобанке.

5.2.3 Решение по заявке на депонирование

Биобанк принимает решение об удовлетворении или отклонении заявки на депонирование на основании утвержденной политики биобанка и результатов процесса рассмотрения заявления. По результатам рассмотрения заявок биобанк составляет соответствующую документацию.

Если клеточные линии не соответствуют критериям биобанка, биобанк должен уведомить об этом заявителя.

5.2.4 Передача материала и связанных с ним данных

5.2.4.1 После того, как биобанк принял решение о принятии клеточной линии на хранение, биобанк может обсудить с поставщиком логистические вопросы для определения даты передачи клеточной линии и связанных с ней данных, а также количества материала, подлежащего депонированию. Количество материала, подлежащего депонированию, определяется в зависимости от природы материала, эффективности консервации, методов хранения и размораживания, а также условий, применяемых при передаче. Рекомендуемое количество единиц для депонирования клеточных линий приведено в А.1.

5.2.4.2 Биобанк должен зарегистрировать количество единиц, полученных от поставщика, и зарезервировать часть единиц для проведения анализа для определения характеристик. Остальные единицы должны храниться отдельно от существующего сбора до завершения анализа для определения характеристик.

5.2.4.3 Если есть подозрение, что клеточная линия неправильно идентифицирована, подвержена перекрестной или микробной контаминации, биобанк должен попросить поставщика или квалифицированную лабораторию проверить идентичность клеточной линии или провести испытание на наличие контаминации и определить ее тип в процессе проверки. Биобанк должен подтвердить, было ли известно ранее о том, что депонированная клеточная линия была подвергнута перекрестной контаминации или неправильно идентифицирована. Биобанки должны знать об ограничениях метода обнаружения в процессе проверки подлинности.

Примечание — Биобанк может проверить базу данных Международного комитета по аутентификации клеточных линий (ICLAC) для выявления клеточных линий, которые могут быть перекрестно контаминированы.

5.2.4.4 Биобанк должен фиксировать и подготавливать структурированный и стандартизированный отчет о данных клеточных линий млекопитающих.

5.2.4.5 Биобанк должен сохранять соответствующие данные о клеточной линии, включая следующие параметры, если это целесообразно:

a) информацию о доноре: вид, происхождение, этническую принадлежность, пол, возраст донора, место сбора биологического материала (например, ткань, кровь и т. д.), а также состояние заболевания, полученную терапию;

b) информацию о создании клеточной линии: дату создания, название и контактную информацию учреждения-производителя, ссылку на сведения о создании;

c) валидацию клеточной линии: данные анализа контроля качества (см. 5.2.5);

d) характеристику клеточной линии (см. 5.2.5);

e) условия культивирования: культуральную среду, добавку, среду для криоконсервации, рекомендуемый контейнер для хранения и условия роста (например, температура и газовый режим);

f) информацию о субкультивировании: количество пассажей или время удвоения популяции, уровень удвоения популяции и требования к субкультивированию (например, коэффициент разделения).

5.2.5 Характеристика и проверка подлинности клеточной линии

Биобанк должен провести соответствующие анализы для проверки жизнеспособности клеточной линии, отсутствия контаминантов или других характеристик, о которых сообщил поставщик. Такие анализы могут включать проведение следующих мероприятий, но не ограничиваться ими:

a) проверку идентичности: анализ коротких тандемных повторов (STR) для клеточных линий человека или эквивалентный метод;

b) определение морфологии клеток: микроскопическое наблюдение при разреженном и конфлюэнтном состоянии;

c) рост: кривую роста и анализ на удвоение популяции или эквивалентный метод;

d) определение микробной контаминации: визуальный осмотр, обнаружение методом ПЦР в соответствии с ИСО 20395, обнаружение ДНК на основе флуоресценции, культуральный анализ, иммуноферментный анализ или эквивалентный метод.

Примечание — Для выявления микоплазмы можно использовать анализ колоний микоплазмы путем культивирования, ПЦР, ИФА и окрашивание Hoechst. Для других бактерий и грибов может быть проведен как минимум визуальный осмотр. Для вирусов может быть проведен тест ПЦР;

e) проверку вида: изоферментный анализ, анализ кариотипа, ДНК-баркодинг или эквивалентный метод;

f) жизнеспособность: анализ исключения трипанового синего, проточная цитометрия или эквивалентный метод;

g) генотипирование мутаций и изменений числа копий (например, для линий опухолевых клеток).

Для стволовых клеток необходимо провести следующие дополнительные анализы:

1) проверку на способность к дифференцировке;

2) сигнатуру экспрессии генов: qPCR или эквивалентный метод;

3) иммунофенотипирование: флуоресцентная микроскопия или эквивалентный метод;

4) тестирование на уникальные маркеры клеточной поверхности и/или уникальные биофункции клеток, если это применимо.

Если проводят испытание на рост [см. 5.2.5 c)], биобанк должен провести подсчет клеток в соответствии с ИСО 20391-1 и ИСО 20391-2.

Биобанк должен выбрать и запротоколировать, какие анализы для определения характеристик необходимо провести, исходя из типов клеточных линий.

Биобанк должен провести достаточное количество анализов для подтверждения того, что клеточная линия является подлинной и не содержит контаминантов (например, микоплазму), и может быть использована в качестве допустимого инструмента исследования.

Биобанк регистрирует дату, число пассажей, использованный метод анализа и результаты анализов по определению характеристик. Если результаты анализов не соответствуют информации о характеристиках, представленной поставщиком, биобанк может попросить поставщика повторно предоставить клеточную линию.

Биобанк может отказать в приеме клеточной линии, если ее характеристики не соответствуют описанию, представленному поставщиком, или если поставщик не подает повторную заявку на депонирование клеточной линии. В таких случаях биобанк уведомляет заявителя об отказе в приеме и определяет порядок обращения с представленной клеточной линией либо возвращая ее обратно заявителю, либо утилизируя ее в соответствии с действующими требованиями и политикой биобанка.

5.2.6 Присвоение учетного номера

Когда биобанк решает принять депонированную клеточную линию, он должен присвоить ей уникальный идентификационный номер и зарегистрировать информацию о ней (см. 5.1.1.6 и 5.3.2). По возможности соответствующая информация о клеточной линии должна быть добавлена в международный каталог.

5.3 Управление клеточными линиями

5.3.1 Планирование клеточного банкинга

Биобанк должен установить критерии и методы размножения, консервации и хранения клеточных линий в соответствии с их характеристиками, стабильностью, простотой распространения, частотой использования и сложностью культивирования. Биобанк должен установить краткосрочные и долгосрочные планы хранения клеточных линий в соответствии с имеющимся в базе текущим количеством клеточных линий, схемой хранения, ожидаемым объемом распространения, а также критериями для определения характеристик и проверки контроля качества.

5.3.2 Учет

Биобанк должен определить, какие данные необходимы для учета клеточных линий (см. 5.2.4.5), а какие данные могут рассматриваться как дополнительные, и фиксировать данные соответствующим образом.

Биобанк должен присвоить уникальный идентификационный номер в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.5.1, a), для каждой клеточной линии и записать информацию при ее внесении в базу данных. Запись должна включать следующие данные:

a) дату принятия на учет;

b) учетный номер;

c) номер партии;

d) данные о местоположении;

e) первоначальный номер, присвоенный предыдущим обработчиком (обработчиками), если это имеет значение;

f) предыдущий учетный номер, присвоенный биобанком, если это имеет значение;

g) имя и контактную информацию ответственного персонала;

h) число пассажей.

Биобанк должен надлежащим образом маркировать пробирки с клеточными линиями в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.5.1, a). Этикетка должна содержать наименование клеточной линии, учетный номер, номер партии и другие необходимые данные.

Биобанк должен определить, следует ли предоставлять клеточную линию и/или связанные с ней данные для распространения. Если клеточная линия предусмотрена для распространения, биобанк должен включить клеточную линию в каталог.

5.3.3 Размножение клеточных линий

Биобанк должен установить, внедрить, поддерживать и документировать соответствующие процедуры культивирования клеточных линий, включая необходимую подготовку рабочей среды и расходных материалов. Биобанк должен валидировать или верифицировать соответствующие процедуры.

Перед культивированием клеточных линий биобанк должен подготовить клеточную линию, предназначенную для культивирования (например, разморозить замороженные клеточные линии), согласно соответствующим процедурам, чтобы обеспечить высокую выживаемость клеток. Биобанк должен воспроизводить исходные условия культивирования клеточных линий, как это было сделано при их создании, поскольку изменение условий культивирования может изменить свойства клеток и условия сбора. Биобанк должен документировать все изменения, выявляемые в процессе работы.

Биобанк должен регистрировать дату культивирования, идентификационные данные персонала, осуществляющего культивирование, и условия культивирования, такие как состав и процентное содержание среды, тип сыворотки (номер партии), температуру, газовую фазу и любые дополнительные добавки. Персонал, ответственный за культивирование, должен знать и применять меры по предотвращению различных видов контаминации.

При культивировании клеточных линий биобанк должен как можно чаще проверять их морфологию и рост и проводить анализ на контаминацию микоплазмой, бактериями, плесенью или дрожжами. Биобанк должен проводить частый анализ для выявления контаминантов клеточных линий.

При обнаружении контаминации клеточной линии (т. е. микробной контаминации или контаминации с другой клеточной линией) биобанк должен проверить, не загрязнены ли другие партии. Биобанк может утилизировать клеточные линии, подвергшиеся контаминации, если имеет по крайней мере еще одну неконтаминированную партию этой клеточной линии. Если все партии контаминированы, биобанк может запросить у поставщика другой материал для депонирования или провести удаление контаминантов (например, с помощью антибиотиков) и повторное культивирование клеточной линии. Биобанк должен регистрировать и отслеживать все случаи контаминации.

Биобанк должен управлять количеством клеточных линий, находящихся в производстве, и интервалом между производством, чтобы гарантировать, что биобанк сможет последовательно предоставлять запрашиваемую клеточную линию. В случае наличия доказательств в пользу ограниченного числа пассажей биобанк должен производить достаточное количество партий во время каждого рабочего процесса.

Субкультивирование должно проводиться в соответствии с профилем роста клеточной линии.

5.3.4 Консервация и хранение

Для консервации и хранения применяют требования ИСО 20387:2018, 7.6, 7.7, A.4 и A.6.

Биобанк должен определить, внедрить, обновлять и документировать методы криоконсервации и условия хранения клеточных линий, принимая во внимание характеристики и жизнеспособность каждой клеточной линии. Биобанк должен валидировать или проверять методы криоконсервации и хранения. Биобанк должен проводить анализ контроля качества (КК) каждой партии банка консервированных клеток.

Биобанк должен применять подходы, позволяющие разделить базу клеточных линий по типу хранения: на главный банк клеток для долгосрочного хранения и рабочий банк клеток для краткосрочного хранения и частого использования. Биобанк должен установить количество пробирок, производимых для каждого банка, и минимальное количество пробирок, которое должно быть в банке до пополнения (см. таблицу 1). Биобанк должен хранить аликвоту каждой партии или каждого запаса.

Таблица 1 — Пример условий хранения клеточных линий

Назначение	Условие хранения	Минимальное количество клеток на пробирку	Минимальное количество пробирок
Главный банк клеток	Паровая фаза жидкого азота (рекомендуется) (менее минус 130 °C)	$1 \cdot 10^6$ клеток/мл (каждая пробирка)	12
Рабочий банк клеток			20

5.3.5 Управление запасами

Применяют требования ИСО 20387:2018, 7.5.1 c).

Биобанк должен внедрить компьютерную систему управления запасами. Биобанк должен незамедлительно обновлять базу данных при получении клеточных линий, транспортировании их внутри биобанка или распространении их среди других лиц за пределами биобанка. База данных биобанка обязательно должна иметь резервную копию.

Биобанк должен проводить инвентаризацию клеточных линий через запланированные интервалы времени по установленной процедуре. Биобанк должен периодически проверять условия хранения и маркировки визуально или с помощью сканера типа RackScan. В случае любого несоответствия между записью и фактическим состоянием клеточных линий биобанк должен изучить причину такого несоответствия, документировать ее и внести изменения в запись для отражения фактического состояния.

5.3.6 Управление утилизацией отходов

Для утилизации отходов биобанка применяют требования ИСО 20387:2018, 4.1.8, 7.1.1, 7.5.3 и А.7.

Биобанк должен установить, внедрить и документировать критерии утилизации клеточных линий, например, при следующих условиях:

a) использование клеточных линий больше не разрешено из-за юридически предусмотренных контрактных условий;

b) отзыв согласия, при необходимости;

c) клеточные линии изменяются по сравнению с их исходным состоянием в процессе обработки;

d) клеточные линии контаминированы и больше не считаются полезными;

e) хранение клеточных линий более не является целесообразным или необходимым.

Биобанк должен хранить клеточные линии, предназначенные для утилизации, в отдельном помещении или, по крайней мере, в отдельном контейнере до их передачи специализированной службе по утилизации.

5.4 Распространение

5.4.1 Общие положения

При распространении клеточных линий необходимо руководствоваться требованиями ИСО 20387:2018, 7.3.3.

Рекомендуемый объем единиц для распространения клеточных линий приведен в А.2.

5.4.2 Принятие заявки распространения клеточных линий

Биобанк должен установить требования по распространению клеточных материалов, определить описание процедуры и форму, информация о которых по возможности должна быть доступна в режиме онлайн, для получения разъяснений прав и обязанностей биобанка и получателя/пользователя.

Биобанк должен принимать заявки на распространение биоматериалов от квалифицированных получателей/пользователей и регистрировать следующую информацию:

a) номер и дату заявки;

b) контактную информацию заявителя и, если применимо, должностного лица учреждения.

Примечание — Контактная информация должна содержать в том числе следующие сведения: наименование, информацию об аффилированности, адрес, номер телефона и адрес электронной почты.

c) заявленную к получению клеточную линию, включая наименование, количество и объем.

5.4.3 Проверка распространения

Биобанк должен определить и опубликовать критерии отбора заявителей на получение доступа к клеточным линиям. Биобанк проверяет правомочность заявителя на основе этих критериев. Биобанк

должен регистрировать все заявки на распространение клеточных материалов и сообщать о своем решении заявителю.

5.4.4 Транспортирование

5.4.4.1 Общие положения

Общие требования по транспортированию приведены в ИСО 20387:2018, 7.4. Биобанк должен фиксировать в документации температуру транспортирования.

5.4.4.2 Подготовка к отправке

Биобанк должен подготовить к отправке запрашиваемую клеточную линию после подтверждения инвентарного учета и результатов испытаний контроля качества. Если клеточную линию поставляют в виде культур для местного распространения, биобанк должен обеспечить жизнеспособность значительной части клеточной линии перед отправкой.

5.4.4.3 Упаковка

Биобанк должен упаковать клеточную линию в контейнер, устойчивый к повреждениям и утечке, с соответствующей маркировкой безопасности как внутри, так и снаружи упаковки.

Биобанк должен внедрить процедуры для поддержания замороженного состояния клеточной линии до получения ее получателем/пользователем. Биобанк должен использовать тип и количество охлаждающей жидкости, соответствующие типу клеточной линии и потребностям получателя/пользователя. При работе с клеточными линиями и охлаждающими жидкостями персонал должен использовать средства индивидуальной защиты.

Если клеточную линию отправляют в культуральном флаконе для местного распространения, персонал должен заполнить культуральный флакон культуральной средой и плотно закрыть крышку лентой или аналогичным материалом для предотвращения утечки. Персонал должен дополнительно обернуть флакон впитывающей ватой и затем поместить его в пакет на молнии и внешнюю коробку для предотвращения утечки и поддержания необходимой температуры.

5.4.4.4 Отправка

Биобанк должен своевременно отправить запрашиваемую клеточную линию. Если биобанк не может предоставить в распоряжение заявителя запрашиваемую клеточную линию или ему требуется дополнительное время для культивирования, то необходимо уведомить об этом получателя/пользователя.

В случае обнаружения микробной или перекрестной контаминации в передаваемой клеточной линии после отгрузки биобанк должен уведомить об этом получателя/пользователя клеточной линии.

5.5 Контроль качества, валидация и верификация

5.5.1 Контроль качества

Биобанк должен проводить контроль качества клеточных линий в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.8.

Биобанк должен установить критерии для клеточных линий, подлежащих испытанию в рамках контроля качества, и составить план проведения соответствующих анализов. Биобанк должен проводить испытания по контролю качества на образцах из каждого банка.

Контроль качества (КК) следует проводить до замораживания клеток.

Биобанк должен периодически контролировать клеточные линии на предмет контаминации микоплазмой. Список испытаний контроля качества для клеточных линий приведен в 5.2.5.

При необходимости оценки клеточной линии для проведения испытаний контроля качества биобанк должен регистрировать соответствующие данные, такие как номера получения клеточных линий, места хранения, проведенные анализы, их результаты и неопределенности.

Биобанк должен установить альтернативные процедуры для клеточных линий, которые не могут быть проверены в рамках контроля качества или для которых необходимо проведение дополнительных анализов.

Биобанк должен проводить научно обоснованные исследования стабильности для долгосрочного и краткосрочного хранения клеточных линий.

Если результат анализа показывает, что исследуемая клеточная линия изменена по сравнению с ее исходным состоянием, биобанк должен провести дополнительные анализы клеточной линии из идентичной партии. Если дополнительные анализы выявят тот же признак изменения, биобанк должен зарегистрировать этот случай и обращаться с измененными клеточными линиями в соответствии с принятыми предписаниями.

5.5.2 Валидация и верификация

Биобанк должен валидировать и/или верифицировать свои методы в соответствии с ИСО 20387:2018, 7.9.

Биобанк должен документировать и сохранять результаты валидации/верификации, а также информацию о проведенных процедурах и обоснование используемого метода.

Биобанк должен контролировать графики валидации и контроля процесса.

6 Оценка эффективности и улучшение качества

Биобанк должен проводить внутреннюю оценку через запланированные промежутки времени для повышения эффективности своей системы управления и оказания услуг в отношении клеточных линий.

Биобанк оценивает работу на основании ее соответствия требованиям настоящего стандарта и принципам менеджмента, установленным биобанком.

Биобанк должен проанализировать результаты оценки и разработать схемы улучшения работы биобанка.

Приложение А
(справочное)

Рекомендуемый объем единиц для биобанкинга клеточных линий

А.1 Объем депонируемых единиц клеточных линий для приема

Рекомендуемый объем единиц для депонирования выглядит следующим образом:

a) замороженные: минимум от трех до пяти пробирок из одной партии/единицы; каждая пробирка содержит минимум $1 \cdot 10^6$ клеток/мл; максимум $1 \cdot 10^7$ клеток;

b) культура: три культуральных флакона (Т75 или Т25) из одной партии/единицы; каждый содержит минимум $1 \cdot 10^6$ клеток/мл; максимум $1 \cdot 10^7$ клеток.

А.2 Объем единиц для распространения клеточных линий

Рекомендуемый объем единиц для распространения выглядит следующим образом:

a) замороженные: одна пробирка; каждая содержит минимум $1 \cdot 10^6$ клеток/мл; максимум $1 \cdot 10^7$ клеток;

b) культура: один культуральный флакон (Т25); каждый содержит минимум $1 \cdot 10^6$ клеток/мл; максимум $1 \cdot 10^7$ клеток.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 20387:2018	IDT	ГОСТ Р ИСО 20387—2021 «Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования»
ISO 20391-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 20391-1—2023 «Биотехнология. Подсчет клеток. Часть 1. Общее руководство по методам подсчета клеток»
ISO 20391-2	IDT	ГОСТ Р ИСО 20391-2—2023 «Биотехнология. Подсчет клеток. Часть 2. Планирование эксперимента и статистический анализ количественной оценки эффективности метода подсчета»
Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 9000:2015, Quality management systems — Fundamentals and vocabulary
[2] ISO 9001, Quality management systems — Requirements
[3] ISO 14644 (all parts), Cleanrooms and associated controlled environments
[4] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
[5] ISO/TS 20658, Medical laboratories — Requirements for collection, transport, receipt, and handling of samples
[6] Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications. Freshney, 7th edition, 2016
[7] Price Paul J., Best practices for media selection for mammalian cells. In Vitro Cell. Dev.Biol.-Animal. 53:637-681, 2017
[8] OECD, Best Practice Guidelines for Biological Resources Centers, 2007
[9] KNRRC, Best Practice Guidelines for Research Resource Centers, Volume 15 Human and Animal Cell Line, 2016

УДК 615.07:006.354 ОКС 07.080

Ключевые слова: биотехнология, биобанкинг, биобанк, клеточная линия, клеточная культура

Редактор *Е.Ю. Митрофанова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 07.05.2024. Подписано в печать 14.05.2024. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,40.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru