

VÝROBA LIEKOV BIOLOGICKÉHO PÔVODU**Aktuálna verzia****Rozsah**

Rozhodujúcim faktorom pri tvorbe vhodných pravidiel na výrobu liekov biologického pôvodu sú metódy používané pri ich výrobe. Tieto lieky sa môžu definovať podľa spôsobu ich výroby. Tento doplnok sa vzťahuje na lieky biologického pôvodu vyrábané nižšie uvedenými výrobnými postupmi¹.

- a. Kultúry mikroorganizmov, okrem kultúr získaných r-DNA technikami.
- b. Kultúry mikroorganizmov a buniek, vrátane kultúr získaných r-DNA technikami a hybridomovou technikou.
- c. Extrakcie z biologických tkanív.
- d. Pomnoženie živých agens v embryách a u zvierat.

[Na produkty kategórie a. sa nemusia vzťahovať všetky požiadavky uvedené v tomto Doplnku.]

Poznámka

Pri príprave týchto pokynov sa vzali do úvahy aj všeobecné požiadavky pre výrobné zariadenia a kontrolné laboratóriá, ktoré navrhla WHO.

Tieto pokyny neposkytujú podrobné požiadavky pre špecifické triedy biologických výrobkov a preto by sa mali zohľadniť aj iné pokyny vydané komisiami pre autorizované lieky (CPMP), napríklad poznámky k pokynom o monoklonálnych protilátkach a poznámky k pokynom o rekombinantnej technológii DNA („The rules governing medicinal product in the European Community", Volume 3).

¹ K liekom biologického pôvodu, ktoré sa vyrábajú týmito postupmi, patria: vakcíny, imúnne séra, antigény, hormóny, cytokíny, enzýmy a iné fermentačne získavané produkty (vrátane monoklonálnych protilátok a výrobkov získavaných technikami r-DNA).

Zásady

Pri výrobe liekov biologického pôvodu treba zohľadniť niektoré zvláštnosti, vyplývajúce z povahy týchto produktov a používaných výrobných postupov. Vzhľadom k postupom výroby, kontroly a podávania výrobkov biologického pôvodu sú potrebné niektoré osobitné opatrenia.

Na rozdiel od bežných liekov získavaných chemickými a fyzikálnymi postupmi, u ktorých možno pri opakovaní výrobných operácií dosiahnuť aby prebiehali priebežne štandardne, pri liekoch biologického pôvodu sa používajú biologické postupy a spracovávajú sa biologické materiály (napr. kultivácia buniek, extrakcia materiálov zo živých organizmov). Tieto postupy môžu mať nepochybne väčšiu variabilitu, a preto sú rozsah a povaha prítomných vedľajších výrobkov do značnej miery nestále. Navyše, látky používané pri týchto kultivačných postupoch, sú veľmi dobrou živnou pôdou pre rast mikrobiálnych kontaminantov.

Pri kontrole liekov biologického pôvodu sa používajú také biologické analytické postupy, ktorých variabilita je väčšia ako pri fyzikálno-chemických kontrolných postupoch. Medzioperačné a priebežné výrobné kontroly majú preto pri výrobe liekov biologického pôvodu veľký význam.

Pracovníci

1. Všetci pracovníci, ktorí sa pohybujú v priestoroch, kde sa vyrábajú lieky biologického pôvodu (vrátane pracovníkov, ktorí upratujú a robia údržbu výrobných priestorov alebo kontrolu kvality) majú absolvovať špecializovaný výcvik a školenie zamerané na výrobky, vyrábané na danom pracovisku a na vykonávanú činnosť. Všetci pracovníci majú byť oboznámení s dôležitými pojmami hygieny a mikrobiológie a absolvovať príslušný výcvik v tejto oblasti.

2. Pracovníci zodpovední za výrobu a kontrolu kvality majú mať primeranú kvalifikáciu a dostatočné praktické skúsenosti v niektorom odbore, ktorý má vzťah k výrobe liekov biologického pôvodu, napr. v bakteriológii, biológii, biometrii, chémii, farmácii, farmakológii, virológii, imunológii, v humánnom alebo veterinárnom lekárstve, aby mohli zastávať vedúcu funkciu.

3. Je potrebné sledovať imunologický stav pracovníkov, aby nebola ohrozená bezpečnosť výrobkov. Všetci pracovníci, ktorí sa zúčastňujú na procese výroby, údržby, skúšania a zachádzania s laboratórnymi zvieratami (a taktiež pracovníci poverení inšpekciou) majú byť vždy, keď je to potrebné, očkovaní príslušnými špecifickými vakcínami a majú sa podrobiť pravidelným lekárskeým prehliadkam. Okrem zabránenia styku pracovníkov so zdrojmi infekcie, s nebezpečnými toxínmi alebo alergénmi, treba tiež zabrániť nebezpečenstvu kontaminácie vyrábanej šarže produktu infekčnými agens. Návštevam sa všeobecne nepovoľuje prístup do výrobných priestorov.

4. Akékoľvek zmeny imunologického stavu pracovníkov, ktoré by mohli nepriaznivo ovplyvniť kvalitu výrobku, znamenajú ich vylúčenie z práce vo výrobných priestoroch. Výroba BCG-vakcíny a tuberkulínových výrobkov má byť vyhradená len pracovníkom, ktorých zdravotný stav sa starostlivo sleduje pravidelnými imunologickými kontrolami alebo RTG pľúc.

5. Počas pracovného dňa nemajú pracovníci prechádzať z priestorov, kde mohli byť vystavení styku so živými organizmami alebo zvieratami do priestorov, kde sa pracuje s inými výrobkami alebo inými organizmami. Ak je prechádzanie z jedného priestoru do druhého nevyhnutné, majú sa pracovníci podrobiť jednoznačne stanoveným dekontaminačným postupom, ktoré musia obsahovať prezlečenie a prezutie a tam, kde je to nutné, aj osprchovanie.

Priestory a zariadenie

6. Rozsah časticovej a mikrobiologickej kontaminácie ovzdušia vo výrobných priestoroch má byť prispôsobený výrobku a výrobnému stupňu a má sa posúdiť miera kontaminácie východiskových materiálov a miera rizika pre konečný produkt.

7. Riziko krížovej kontaminácie medzi liekmi biologického pôvodu, najmä v priebehu jednotlivých stupňov výroby, pri ktorých sa pracuje so živými organizmami, si môže vynútiť špecifické opatrenia pre výrobné priestory a zariadenia; je to napríklad vyhradenie určitých priestorov a zariadení len pre jediný výrobok, kampaňovité spracovávanie určitých výrobkov,

alebo použitie uzatvorených systémov. Povaha výrobkov a druh používaného výrobného zariadenia určujú stupeň opatrení prijatých na minimalizáciu krížovej kontaminácie.

8. Jednoúčelovo vyhradené výrobné priestory sa majú používať pri výrobe BCG vakcíny a pri práci so živými organizmami používanými pri výrobe tuberkulínových výrobkov.

9. Jednoúčelovo vyhradené priestory sa majú používať aj pri práci s *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* a *Clostridium tetani* a to až po stupeň, v ktorom sa uskutočňuje inaktivácia.

10. Kampaňovitý spôsob spracovania možno pripustiť u iných sporulujúcich organizmov za predpokladu, že priestory sú vyhradené pre danú skupinu výrobkov že sa v nich súčasne nespracováva viac ako jeden výrobok.

11. Súbežná výroba viacerých výrobkov v rovnakom priestore je prijateľná za predpokladu použitia uzatvorených systémov biofermentorov pre produkty, akými sú monoklonálne protilátky alebo výrobky získavané r-DNA technikami.

12. Stupne výroby, ktoré nadväzujú na ukončenú kultiváciu (zber, izolácia), sa môžu uskutočňovať v rovnakom výrobnom priestore súčasne za predpokladu, že boli prijaté dostatočné opatrenia na zabránenie skríženej kontaminácie. U inaktivovaných vakcín a toxoidov sa súbežné spracovanie môže uskutočňovať po skončení inaktivácie kultúry alebo detoxikácii.

13. Pri spracovávaní sterilných výrobkov majú byť priestory v pretlaku, ale v miestach, kde dochádza k otvorenej manipulácii s patogénmi, je z dôvodu izolácie priestoru prijateľným opatrením využitie podtlaku.

Ak sa pre aseptické spracovanie patogénov používajú priestory, ktoré sú v podtlaku voči okoliu, majú byť obklopené priestorom, ktorý je v pretlaku voči vonkajšej sterilnej zóne.

14. V priestoroch spracovania sa majú použiť špecifické vzduchotechnické jednotky. Vzduch z priestorov, kde sa pracuje so živými patogénnymi organizmami nemá recirkulovať do systému.

15. Výrobné priestory a zariadenie sa majú navrhnuť a konštruovať tak, aby sa mohli účinne čistiť a dekontaminovať (napr. vydymovaním). Účinnosť čistiacich a dekontaminačných postupov sa má validovať.

16. Zariadenia, ktoré sa používajú na jednotlivých stupňoch výroby, v ktorých sa pracuje so živými organizmami, majú sa navrhovať tak, aby kultúry zostali počas celého spracovania čisté a nekontaminované vonkajšími zdrojmi kontaminácie.

17. Potrubia, ventily, kohútiky, zavzdušňovacie a odvzdušňovacie filtre sa majú konštruovať tak, aby sa dali ľahko čistiť a sterilizovať. Odporúča sa zavádzanie systémov čistenia na mieste (CIP) a sterilizácie na mieste (SIP). Ventily bioreaktorov a fermentorov majú byť plne sterilizovateľné parou. Zavzdušňovacie filtre majú byť hydrofóbne a validáciou sa má overiť čas, počas ktorého sa dajú spoľahlivo použiť.

18. Primárne uzatvorené systémy majú byť navrhnuté a skúšané spôsobom, ktorý preukáže, že nehrozí riziko vzniku netesnosti a úniku biologického agens.

19. Tekuté odpady z pracovnej zóny, ktoré môžu obsahovať patogénne mikroorganizmy, majú sa účinne dekontaminovať.

20. Vzhľadom k variabilite výrobkov biologického pôvodu a postupom ich výroby sa niektoré komponenty a látky musia odmerať alebo odvážiť až pri výrobnom procese (napr. pufre). V týchto prípadoch sa môžu vo výrobných priestoroch skladovať malé množstvá týchto látok.

Priestory a starostlivosť o zvieratá

21. Pri výrobe niektorých výrobkov biologického pôvodu sa využívajú laboratórne zvieratá, napr. opice pri výrobe vakcíny proti detskej obrne, kone a kozy pri výrobe hadích protijedov, králiky, myši a škrečky pri výrobe vakcíny proti besnote a kone pri výrobe sérového gonadotropínu. Laboratórne zvieratá sa taktiež používajú pri kontrole kvality väčšiny sér a vakcín (napr. myši pri vakcíne proti čiernemu kašľu, králici pri skúškach na pyrogény a morčatá pri BCG-vakcíne).

22. Všeobecné požiadavky na priestory pre zvieratá, starostlivosť o zvieratá a ich karanténu stanovuje smernica 86/609/EHS². Priestory, v ktorých sa chovajú zvieratá určené na výrobu a kontrolu kvality liekov biologického pôvodu, majú byť oddelené od výrobných priestorov a od priestorov pre kontrolu kvality. Treba sledovať a zaznamenávať zdravotný stav zvierat, z ktorých sa získavajú východiskové látky na výrobu a zvierat určených na skúšku kvality bezpečnosti. Pre zamestnancov, ktorí pracujú v priestoroch so zvieratami, majú sa zabezpečiť zvláštne odevy a šatne na prezliekanie. V priestoroch, kde sa pracuje pri výrobe alebo skúšaní liekov biologického pôvodu s opicami, musí sa dodržiavať osobitné odporúčanie, uvedené v teraz platnom znení Zv. 7 „Požiadaviek SZO na látky biologického pôvodu“ (WHO Requirements for Biological Substances, No 7).

Dokumentácia

23. Špecifikácia pre východiskové látky biologického pôvodu môže vyžadovať nevyhnutné doplnenie dokumentácie údajov o zdroji, pôvode, výrobných postupoch a kontrole kvality, najmä o mikrobiologické skúšky.

24. Špecifikácia sa spravidla vyžaduje pre medziprodukty a pre nerozplnené výrobky.

² Direktíva 2003/65/EC Európskeho Parlamentu a Rady Európy z 22.7.2003, ktorá dopĺňa Direktívu 86/609/EEC o priblížení zákonov, regulácií a administratívnych nariadení členských štátov týkajúca sa ochrany zvierat používaných na pokusné a vedecké účely (OJ L 230, 16.09.2003, s.32-33)

Vlastná výroba

Vstupné materiály

25. Pri vstupných materiáloch sa má jednoznačne definovať ich zdroj, pôvod a vhodnosť k danému účelu. Tam kde si požadované skúšky vyžadujú dlhší čas, možno pripustiť, aby sa spracovanie vstupných materiálov začalo predtým, ako poznáme výsledky všetkých testov. V takýchto prípadoch však je prepustenie hotového výrobku podmienené vyhovujúcimi výsledkami týchto skúšok.

26. Ak sa vyžaduje sterilizácia vstupných materiálov, má sa uprednostniť metóda sterilizácie teplom. V prípade potreby možno použiť na inaktiváciu látok biologického pôvodu aj iný postup (napr. ožarovanie).

Systém jednotnej inokulácie a systém bunkových bánk

27. Na zabránenie nežiaducich zmien vlastností, ktoré môžu vznikajú opakovaným rozmnožovaním, má byť výroba liekov biologického pôvodu využívajúca kultiváciu mikróbov, bunkového tkaniva alebo rozmnožovanie v embryách a v organizmoch laboratórnych zvierat, založená vždy na systéme základného („master“) a pracovného inokula a/alebo na systéme bunkových bánk.

28. Počet generácií (zdvojovanie, pasáže) medzi inokulom alebo bunkovou bankou a medzi hotovým výrobkom má byť zhodný s tým, čo je uvedené v schválenej registračnej dokumentácii. Zmena výrobného procesu z laboratórneho do prevádzkového nemá meniť tento základný vzťah.

29. Inokulum a bunkové banky sa majú dostatočne charakterizovať a preskúšať na kontaminanty. Ich vhodnosť na použitie pre daný účel má sa má ďalej preukázať stabilitou ich charakteristík a kvalitou postupne vyrábaných šarží výroby. Zakladanie, uloženie a používanie inokula a bunkových bánk sa má urobiť takým spôsobom, aby sa minimalizovalo riziko ich kontaminácie alebo zmien.

30. Príprava inokula a bunkových bánk má sa robiť v dostatočne kontrolovanom prostredí, aby sa chránili bunkové banky, inokulum a ak treba i pracovníci, ktorí s nimi zaobchádzajú. V čase, keď sa pripravuje inokulum a bunkové banky, tí istí pracovníci nemajú sa v tom istom priestore súčasne manipulovať s iným živým alebo infekčným materiálom (napr. s vírusmi, bunkovými líniami alebo bunkovými kmeňmi).

31. Dôkazy o stabilite a výťažnosti (kultivačné vlastnosti) inokula a bunkových bánk majú byť dokumentované. Primárne obaly majú byť hermeticky uzatvorené, jednoznačne označené a uložené pri vhodnej teplote. Majú sa starostlivo viesť inventárne zoznamy. Pri mraziacich zariadeniach sa má teplota priebežne zaznamenávať zapisovačom a má sa pravidelne kontrolovať aj teplota kvapalného dusíka. Všetky odchýlky od stanovených limitov a prijímané nápravné opatrenia majú byť zaznamenané.

32. S materiálmi môžu zaobchádzať len oprávnení pracovníci, a to pod dohľadom zodpovedného pracovníka. Prístup k uchovávaným materiálom je obmedzený a kontrolovaný. Jednotlivé inokulá a bunkové banky sa majú uložiť tak, aby sa zabránilo kontaminácii a zámene. Odporúča sa inokulá a bunkové banky rozdeliť do viacerých dielov a uchovávať ich na rôznych miestach, aby sa predišlo nebezpečenstvu ich straty.

33. S každým balením banky základných alebo pracovných buniek a materského alebo pracovného inokula sa má počas skladovania zachádzať rovnakým spôsobom. Balenie, ktoré sa raz vyberie z priestoru, kde sa uchováva, sa nemá vrátiť späť.

Pracovné postupy

34. Rastové vlastnosti kultivačných pôd je potrebné preukázať.

35. Podmienky pri pridávaní materiálov alebo kultúr do fermentorov alebo iných výrobných nádob a odoberaní vzoriek sa majú starostlivo kontrolovať, aby sa zabezpečila ochrana pred kontamináciou. Má sa zabezpečiť, aby pri odoberaní vzoriek a pri pridávaní látok boli výrobné zariadenia správne prepojené.

36. Pri odstreďovaní a pri homogenizácii môže dochádzať k tvorbe aerosólu. Takéto činnosti treba nevyhnutne robiť pri uzatvorení, aby sa zabránilo úniku živých mikroorganizmov.

37. Ak je to možné, majú sa živné pôdy sterilizovať vo výrobnej nádobe (in situ). Ak je to možné, majú sa v fermentoroch použiť filtre so sterilizujúcim účinkom (napr. pre inertné plyny, pôdy, roztoky kyselín alebo zásad, odpeňovacie prísady).

38. Veľká pozornosť sa má venovať validácii odstraňovania alebo inaktivácii vírusov (pozri CPMP notes for guidance).

39. Ak sa inaktivácia alebo odstránenie určitých vírusov robí počas výrobného procesu, treba prijať vhodné opatrenia na zníženie rizika opätovnej kontaminácie inaktivovaných produktov neinaktivovanými výrobkami.

40. Pre chromatografické kroky sa používajú rôzne zariadenia. Tieto zariadenia majú byť vyhradené pre purifikáciu jedného výrobku a medzi výrobou jednotlivých šarží sa majú sterilizovať a/alebo dezinfikovať. Treba sa vyvarovať opakovaného používania toho istého chromatografického zariadenia na rôznych stupňoch výroby u jedného výrobku. Majú sa definovať akceptačné kritériá na hodnotenie chromatografických kolón, ich dobu použiteľnosti a postupy sterilizácie a/alebo dezinfekcie.

Kontrola kvality

41. Medzioperačné a priebežné výrobné kontroly majú osobitný význam pre stabilnú kvalitu liekov biologického pôvodu. Skúšky, ktoré majú zásadný význam pre kvalitu produktu (napr. odstraňovanie vírusov), ale nemôžu byť vykonané v hotovom výrobku, majú sa robiť na vhodnom stupni výroby.

42. Na jednotlivých výrobných medzistupňoch sa môže ukázať potreba odoberať vzorky medziproduktov v dostatočnom množstve a uchovávať ich za vhodných podmienok z dôvodu opakovania skúšok alebo overenia kvality danej šarže.

43. Treba kontinuálne sledovať niektoré výrobné kroky (napr. fermentáciu). Získané záznamy majú byť súčasťou záznamov o výrobe šarže.

44. Ak sa používajú postupy kontinuálnej kultivácie, treba stanoviť špecifické požiadavky na kontrolu kvality, ktoré vyplývajú z tejto výrobnéj metódy.