

## VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 2

### VÝROBA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ BIOLOGICKÉHO PŮVODU

VYDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

#### Rozsah

Rozhodujícím faktorem při tvorbě vhodných pravidel pro výrobu léčivých přípravků biologického původu jsou postupy používané při jejich výrobě. Tyto léčivé přípravky mohou být definovány podle způsobu jejich výroby. Doplněk se vztahuje na léčivé přípravky biologického původu vyráběné níže uvedenými výrobními postupy<sup>1</sup>. Mezi léčivé přípravky biologického původu vyráběné těmito postupy patří: vakcíny, imunní séra, antigeny, hormony, cytokiny, enzymy a jiné fermentačně získávané produkty (včetně monoklonálních protilátek a produktů získávaných technikami r-DNA).

- a) Kultury mikroorganismů, kromě kultur získaných r-DNA technikami,
- b) Kultury mikroorganismů a buněk, včetně kultur získaných r-DNA technikami a hybridomovou technikou,
- c) Extrakce z tkání,
- d) Pomnožování živých agens v embryích a zvířatech.

[Na produkty kategorie a) se nemusí vztahovat všechny požadavky uvedené v tomto Doplněku.]

#### Zásady

Při výrobě léčivých přípravků biologického původu je potřebné zohlednit některé zvláštnosti, vyplývající z povahy těchto produktů a používaných výrobních postupů. Vzhledem k postupům výroby, kontroly a podání produktů biologického původu jsou nutná některá zvláštní opatření.

Na rozdíl od běžných léčivých přípravků získávaných chemickými a fyzikálními postupy, u kterých lze při opakování výrobních operací dosáhnout toho, aby probíhaly opakovaně standardně, u léčivých přípravků biologického původu jsou používány biologické postupy a zpracovávají biologické materiály (např. kultivace buněk, extrakce materiálů z živých organismů). Tyto postupy mohou mít nepochybně větší variabilitu, a proto je značně proměnlivý rozsah a povaha přítomných vedlejších produktů. Navíc látky používané při těchto kultivačních postupech jsou velmi dobrou živnou půdou pro růst mikrobiálních kontaminantů.

Při kontrole léčivých přípravků biologického původu jsou využívány také biologické analytické postupy, jejichž variabilita je větší než u fyzikálně-chemických kontrolních postupů. Význam mezioperačních a průběžných výrobních kontrol je proto při výrobě léčivých přípravků biologického původu velmi důležitý.

#### Pracovníci

1. Všichni pracovníci kteří se pohybují v prostorech, kde se vyrábějí léčivé přípravky biologického původu, včetně pracovníků kteří provádějí úklid a údržbu výrobních prostor nebo kontrolu jakosti, mají absolvovat specializovaný výcvik a školení zaměřené na produkty, vyráběné na daném pracovišti a na vykonávanou činnost. Všichni pracovníci mají být seznámeni s důležitými pojmy z hygieny a mikrobiologie a absolvovat příslušný výcvik v této oblasti.

2. Pracovníci odpovědní za výrobu a za kontrolu jakosti mají mít přiměřenou kvalifikaci a dostatečné praktické zkušenosti v některém z oborů, které mají vztah k výrobě léčivých přípravků biologického původu,

---

<sup>1</sup> Při sestavování těchto pokynů se přihlíželo k obecným požadavkům na výrobce a kontrolní laboratoře, které mají splňovat podle doporučení WHO. V uvedených pokynech nejsou specifikovány zvláštní požadavky kladené na specifické třídy biologických přípravků. Proto je třeba věnovat pozornost pokynům vydávaným Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), např. pokynům pro monoklonální protilátky a pokynům pro přípravky vyráběné rekombinantní DNA technologií (The rules governing medicinal product in the European Community, Volume 3).

např. v bakteriologii, biologii, biometrii, chemii, farmacii, farmakologii, virologii, imunologii, v humánním nebo veterinárním lékařství, aby mohli zastávat vedoucí funkci .

3. Aby nebyla ohrožena bezpečnost produktů, je potřebné sledovat imunologický stav pracovníků. Všichni pracovníci, kteří se účastní procesu výroby, údržby, zkoušení a zacházení s laboratorními zvířaty (a také pracovníci pověřeni prováděním inspekci) mají být vždy, když je to potřebné, očkováni příslušnými specifickými vakcínami a mají být podrobováni pravidelným lékařským prohlídkám. Kromě zabránění styku pracovníků se zdroji infekce, nebezpečnými toxiny nebo alergeny je potřebné také zabránit nebezpečí kontaminace vyráběné šarže produktu infekčními agens. Návštěvám není obecně povolen přístup do výrobních prostor.

4. Jakékoliv změny imunologického stavu pracovníků, jež by mohly nepříznivě ovlivnit jakost produktu, znamenají jejich vyloučení z práce ve výrobních prostorech. Výroba BCG-vakcíny a tuberkulinových přípravků má být vyhrazena pouze pracovníkům, jejichž zdravotní stav se pečlivě sleduje pravidelnými imunologickými kontrolami nebo rentgenem plic.

5. Během pracovního dne nemají pracovníci přecházet z prostor, kde mohli být vystaveni styku s živými organismy nebo zvířaty do prostor, kde se pracuje s jinými výrobky nebo jinými organismy. Pokud je přecházení z jednoho prostoru do druhého nevyhnutelné, mají se pracovníci podrobit jednoznačně stanoveným dekontaminačním postupům, jež musí zahrnovat převlečení a přezutí a tam, kde je to nutné i osprchování.

### **Prostory a zařízení**

6. Rozsah částicové a mikrobiologické kontaminace ovzduší ve výrobních prostorech má být přizpůsoben produktu a výrobnímu stupni a má být posouzena míra kontaminace výchozích materiálů a míra rizika pro konečný produkt.

7. Riziko křížové kontaminace mezi léčivými přípravky biologického původu, zejména během výrobních stupňů, při nichž se pracuje s živými organismy, si může vyžádat specifická opatření pro výrobní prostory a zařízení; takové jako je vyhrazení určitých prostor a zařízení pouze pro jediný produkt, kampaňové zpracovávání určitých produktů, nebo použití uzavřených systémů. Povaha produktů a druh používaného výrobního zařízení určují stupeň opatření přijatých k minimalizaci křížové kontaminace.

8. Jednoúčelové vyhrazené výrobní prostory se mají používat při výrobě BCG vakcíny a při práci s živými organismy používanými při výrobě tuberkulinových přípravků.

9. Jednoúčelové vyhrazené prostory se mají používat i při práci s *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* a *Clostridium tetani* a to až po stupeň ve kterém je skutečně inaktivace.

10. Kampaňový způsob zpracování lze připustit u jiných sporulujících organismů za předpokladu, že prostory jsou vyhrazeny pro danou skupinu produktů a že se v nich současně nezpracovává více než jeden produkt.

11. Souběžná výroba více produktů ve stejném prostoru je možná za předpokladu použití uzavřených systémů pro produkty, jakými jsou monoklonální protilátky nebo produkty získávané r-DNA technikami.

12. Výrobní stupně navazující na ukončenou kultivaci (sklizeň, izolace) mohou probíhat ve stejném výrobním prostoru souběžně za předpokladu, že jsou přijata dostatečná opatření zabráňující křížové kontaminaci. U inaktivovaných vakcín a u toxinů se souběžné zpracování smí provádět po proběhnutí inaktivace kultury nebo detoxifikaci.

13. Při zpracování sterilních produktů mají být prostory v přetlaku, ale v prostorech, kde dochází k expozici patogeny, je z důvodů uzavření prostoru přípustný podtlak.

Jsou-li pro aseptické zpracování patogenů používány prostory, které jsou v podtlaku vůči okolí, mají být obklopeny prostorem, který je v přetlaku oproti vnějším okolí.

14. Pro prostory zpracování mají být použity specifické vzduchotechnické jednotky. Vzduch nemá být cirkulován z prostor, kde se pracuje s živými patogenními organismy.

15. Výrobní prostory a zařízení mají být navrženy a konstruovány tak, aby se daly účinně čistit a dekontaminovat (např. vykuřováním). Účinnost čistících a dekontaminačních postupů má být validována.

16. Zařízení, kterých se užívá ve výrobních stupních, v nichž se pracuje s živými organismy, mají být navržena tak, aby kultury zůstaly během celého zpracování čisté a nekontaminované vnějšími zdroji kontaminace.

17. Potrubí, ventily, kohouty, zavzdušňovací a odvzdušňovací filtry mají být konstruovány tak, aby umožňovaly snadné čištění a sterilizaci. Doporučuje se zavádění systémů čištění na místě (CIP) a sterilizace na místě (SIP). Ventily bioreaktorů a fermentorů mají být plně sterilizovatelné parou. Zavzdušňovací filtry mají být hydrofobní a validaci se má ověřit doba, po jakou zůstávají spolehlivě použitelné.

18. Primární uzavření má být navrženo a zkoušeno způsobem prokazujícím, že nehrozí nebezpečí úniku biologického agens.

19. Tekuté odpady z pracovní zóny, které mohou obsahovat patogenní mikroorganismy, mají být účinně dekontaminovány.

20. Vzhledem k variabilitě produktů biologického původu a postupů jejich výroby se některé komponenty a látky musí odměřovat nebo odvažovat až při výrobním procesu (např. pufrů). V těchto případech mohou být ve výrobních prostorech skladována malá množství těchto látek.

### **Prostory pro zvířata a péče o zvířata**

21. Při výrobě řady produktů biologického původu se využívá laboratorních zvířat, např. opic při výrobě vakcín proti dětské obrně, koní a koz při výrobě hadích protijedů, králíků, myši a křečků při výrobě vakcín proti vzteklině a koní při výrobě sérového gonadotropinu. Laboratorní zvířata jsou také používána při kontrole jakosti většiny sér a vakcín (např. myši u vakcín proti černému kašli, králíci při zkouškách na pyrogeny a morčata u BCG-vakcín).

22. Obecné požadavky na prostory pro zvířata, péči o zvířata a jejich karanténu jsou stanoveny ve směrnici 86/609/EHS<sup>2</sup>. Prostory, v nichž jsou chována zvířata určená pro výrobu a kontrolu jakosti léčivých přípravků biologického původu, mají být odděleny od výrobních prostor a od prostor pro kontrolu jakosti. Je potřebné sledovat a zaznamenávat zdravotní stav zvířat, ze kterých jsou získávány výchozí látky pro výrobu a zvířat určených pro zkoušky kontroly jakosti a zkoušení bezpečnosti. Pro zaměstnance pracující v prostorech se zvířaty mají být zajištěny zvláštní oděvy a šatny k převlékání. Kde se pracuje při výrobě nebo zkoušení léčivých přípravků biologického původu s opicemi, musí se dodržovat zvláštní doporučení, uvedená v nyní platném znění Svazku 7 "Požadavků SZO na látky biologického původu" (WHO Requirements for Biological Substances, No 7).

### **Dokumentace**

23. Specifikace pro výchozí látky biologického původu mohou vyžadovat nezbytné doplnění dokumentace o údaje o zdroji, původu, výrobních postupech a kontrole jakosti, zejména o zkoušky mikrobiologické.

24. Specifikace jsou pravidelně vyžadovány pro meziprodukty a pro nerozplněné produkty.

### **Vlastní výroba**

#### ***Výchozí látky***

25. U výchozích materiálů má být jednoznačně definován jejich zdroj, původ a vhodnost k danému účelu. Kde si požadované zkoušky vyžadují delší čas lze připustit, aby zpracování výchozích materiálů bylo zahájeno předtím, než jsou známy výsledky všech testů. V takových případech však je podmíněno propuštění konečného přípravku vyhovujícími výsledky těchto zkoušek.

26. Sterilizace výchozích látek, je-li vyžadována, má být provedena přednostně teplem. V případě potřeby lze použít k inaktivaci látek biologického původu i jiných postupů (např. ozařování).

### **Systém jednotné inokulace a systém buněčných bank**

27. K zabránění nežádoucích změn vlastností, které mohou vznikat opakovaným pomnožováním, má být výroba léčivých přípravků biologického původu využívající kultivace mikrobů, buněčných tkání nebo pomnožování v embryích a v organismech laboratorních zvířat založena vždy na systému matečného a pracovního inokula a/nebo systému buněčných bank.

---

<sup>2</sup> V ČR stanoveno zákonem č. 246/1992 Sb., ve znění pozdějších předpisů a ve vyhlášce č. 311/1997 Sb.

28. Počet generací (zdvojování, pasáží) mezi inokulem nebo buněčnou bankou a mezi konečným produktem se má shodovat s tím, co je uvedeno ve schválené registrační dokumentaci. Převedení výrobního procesu z laboratorního do provozního měřítka nemá měnit tento vztah.
29. Inokulum a buněčné banky mají být dostatečně charakterizovány a přezkoušeny na kontaminanty. Jejich vhodnost k použití pro daný účel má být dále prokázána stabilitou jejich charakteristik a jakostí postupně vyráběných šarží produktu. Zakládání, uložení a používání inokula a buněčných bank má minimalizovat riziko jejich kontaminace nebo změn.
30. Příprava inokula a buněčných bank má probíhat v dostatečně kontrolovaném prostředí, aby byly chráněny buněčné banky, inokulum a pokud je třeba i pracovníci, kteří s nimi zacházejí. V době, kdy se připravuje inokulum a buněčné banky, nemá být ve stejném prostoru nebo stejnými pracovníky souběžně manipulováno s jiným živým nebo infekčním materiálem (např. s viry, buněčnými liniemi nebo buněčnými kmeny).
31. Má být dokumentována průkaznost stability a obnovy (kultivační vlastnosti) inokula a buněčných bank. Primární obaly mají být hermeticky uzavřené, jednoznačně označené a uloženy při vhodné teplotě. Mají být pečlivě vedeny inventární seznamy. U mrazicích zařízení má být teplota trvale zaznamenávána zapisovačem a má být pravidelně kontrolována i teplota kapalného dusíku. Všechny odchylky od stanovených limitů a přijímaná nápravná opatření mají být zaznamenány.
32. S materiály mohou zacházet pouze oprávnění pracovníci, a to pod dohledem odpovědného pracovníka. Přístup k uchovávaným materiálům je omezen a kontrolován. Jednotlivá inokula a buněčné banky mají být uloženy způsobem, který zabraňuje kontaminaci a záměně. Je žádoucí rozdělit inokula a buněčné banky na více dílů a uchovávat je na různých místech, aby se předešlo nebezpečí jejich ztráty.
33. Se všemi baleními banky základních nebo pracovních buněk a matečného nebo pracovního inokula se má během skladování zacházet stejným způsobem. Balení, jednou vyjmutá z prostoru v němž se uchovávají, se nemají vracet zpět.

### **Pracovní postupy**

34. U kultivačních pūd je potřebné prokázat jejich růstové vlastnosti.
35. Přidávání výchozích látek nebo kultur do fermentorů nebo jiných výrobních nádob a odebírání vzorků má probíhat za pečlivě kontrolovaných podmínek, aby se zajistila ochrana před kontaminací. Má být zajištěno, aby při odebírání vzorků a při přidávání látek byla výrobní zařízení správně propojena.
36. Při odstředování a při homogenizaci produktů může docházet k tvorbě aerosolů. Takové činnosti je nezbytné provádět za uzavření, aby se zabránilo úniku živých mikroorganismů.
37. Je-li to možné, mají být živné pūdy sterilizovány ve výrobní nádobě (in situ). Je-li to možné, mají být použity ve fermentorech filtry se sterilizujícím účinkem (např. pro inertní plyny, pūdy, roztoky kyselin nebo zásad, odpěňovací přísady).
38. Pečlivá pozornost má být věnována validaci odstraňování nebo inaktivace virů (viz CPMP notes for guidance na <http://www.emea.eu.int> ).
39. Je-li inaktivace nebo odstranění určitých virů prováděno během výrobního procesu, je potřebné přijmout vhodná opatření k omezení rizika kontaminace inaktivovaných produktů produkty neinaktivovanými.
40. Chromatografická zařízení mají být vyhrazena pro purifikaci jednoho produktu a mezi výrobou jednotlivých šarží mají být sterilizována a/nebo dezinfikována. Nedoporučuje se opakovaně používat stejné chromatografické zařízení v různých výrobních stupních jednoho přípravku. Mají být definovány požadavky na hodnocení chromatografických sloupců, jejich dobu použitelnosti a postupy sterilizace a/nebo dezinfekce.

### **Kontrola jakosti**

41. Mezioperační a průběžné výrobní kontroly mají zvlášť důležitý význam pro stabilní jakost léčivých přípravků biologického původu. Zkoušky, jež mají zásadní význam pro jakost produktu (např. odstraňování virů), ale nemohou být prováděny v konečném produktu, mají být prováděny ve vhodném výrobním stupni.
42. V jednotlivých výrobních mezistupních může být žádoucí odebírat v dostatečném množství vzorky a ukládat je za vhodných podmínek z důvodů opakování zkoušek nebo ověření jakosti dané šarže.
43. Je potřebné kontinuální sledování některých výrobních kroků (např. fermentace). Získané záznamy mají být součástí záznamů o výrobě šarže.

44. Jsou-li používány postupy kontinuální kultivace, je potřebné stanovit specifické požadavky na kontrolu jakosti, které vyplývají z tohoto výrobního postupu.