

Aneks 5

PROIZVODNJA IMUNOLOŠKIH LJEKOVA ZA UPOTREBU U VETERINARSKOJ MEDICINI

Princip

Proizvodnja veterinarskih imunoloških lijekova ima posebne karakteristike i one se moraju uzeti u obzir pri procjeni i primjeni sistema obezbjeđenja kvaliteta.

Zbog velikog broja životinjskih vrsta i patogenih agenasa, veliki je broj lijekova koji se proizvode, a obim proizvodnje je često mali. Iz ovih razloga, često se proizvodnja obavlja u kampanjama. Zbog prirode ove proizvodnje (faze kultivacije, nedostatak završne, odnosno terminalne sterilizacije, itd.), proizvodi se moraju posebno dobro zaštititi od kontaminacije i unakrsne kontaminacije. Proizvodni prostor se mora posebno zaštititi, kada proizvodnja uključuje upotrebu patogenih i/ili egzotični biološki agenasa. Operateri moraju biti posebno dobro zaštićeni, kada proizvodnja uključuje upotrebu bioloških agenasa posebno patogenih za čovjeka.

Ovi faktori, zajedno sa velikim brojem različitih imunoloških lijekova i relativna neefektivnost posebno ispitivanja kvaliteta gotovog proizvoda, radi obezbjeđivanja adekvatnih informacija o proizvodu, ukazuju na to da je sistem obezbjeđenja kvaliteta od najveće važnosti. Od velikog značaja je da se primjene osnovni zahtjevi smjernice dobre proizvođačke prakse, kao i uputstva iz ovog aneksa. Posebno je važno da se vrši rigorozna procjena svih podataka dobijenih praćenjem neophodnih parametara na osnovu primjene različitih aspekata smjernice dobre proizvođačke prakse (oprema, proizvodni i drugi prostori, kvalitet proizvoda itd.) i da se vode zapisi o svim odlukama i sprovedenim aktivnostima na osnovu procjene tih podataka.

Osoblje

1. Zaposleni (uključujući i zadužene za čišćenje i održavanje) u prostorijama za proizvodnju imunoloških lijekova moraju da prođu obuku iz higijene i mikrobiologije. Pored ove opšte obuke, treba da prođu i dodatnu specifičnu obuku, u zavisnosti od vrste proizvoda na čijoj proizvodnji rade.
2. Odgovorna osoba za proizvodnju i Kvalifikovano lice za puštanje serije u promet treba da budu lica sa završenim fakultetima: veterinarske medicine, farmacije, biologije, hemije, medicine, sa dodatnom obukom iz oblasti bakteriologije, biometrije, imunologije, parazitologije, farmakologije, virusologije, kao i sa odgovarajućim znanjem o mjerama zaštite sredine.
3. Zaposleni moraju biti zaštićeni od moguće infekcije biološkim agensima u proizvodnji. Kada su u pitanju biološki agensi za koje je poznato da izazivaju bolesti kod ljudi, potrebno je preduzeti odgovarajuće posebne mjere opreza, da bi se spriječila infekcija osoblja koje radi sa agansom ili sa eksperimentalnim životinjama.

Kada je to potrebno, osoblje treba da se podvrgne vakcinaciji i medicinskim pregledima.

4. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere da se spriječi iznošenje bioloških agenasa izvan proizvodnog prostora (pogona). U zavisnosti od vrste biološkog agenasa, takve mjere mogu

podrazumijevati potpunu promjenu odjeće i obavezno tuširanje prije napuštanja proizvodnog prostora.

5. Rizik od kontaminacije ili unakrsne kontaminacije do koje može doći putem osoblja je posebno važan za imunološke proizvode.

Prevenција kontaminacije nastale od osoblja treba da se postigne uvođenjem operativnih postupaka i mjera kojima se obezbjeđuje upotreba zaštitne odeće u toku različitih postupaka proizvodnog procesa.

Prevenција unakrsne kontaminacije, nastale od osoblja uključenog u proizvodnju mora da se postigne sprovođenjem operativnih postupaka i odgovarajućih mjera, kojima se obezbjeđuje da oni ne prelaze iz jednog proizvodnog prostora u drugi, ukoliko nijesu preduzeli odgovarajuće mjere kojima se eliminiše rizik od kontaminacije. U toku radnog dana osoblje ne treba da prelazi iz prostora iz kojih je moguća kontaminacija živim mikroorganizmima ili u kojima se drže životinje, u prostore u kojima se rukuje sa drugim proizvodima ili mikroorganizmima. Ako je takav prelazak neizbježan, potrebno je da se osoblje uključeno u takvu proizvodnju pridržava jasno definisanih operativnih postupaka dekontaminacije, uključujući promjenu odjeće i obuće, a kad je potrebno i tuširanje.

Osoblje koje ulazi u zatvorenu prostoriju, u kojoj se mikroorganizmi nijesu nalazili u otvorenim sistemima u prethodnih dvanaest časova, radi provjere kulture u zatvorenim kontejnerima sa dekontaminiranom površinom, ne smatra se rizičnim u pogledu kontaminacije, ukoliko se ne radi o visokoinfektivnim mikroorganizmima.

Prostorije

6. Prostorije moraju da su projektovane tako da se izbjegne rizik za proizvod i za sredinu.

Ovo se može postići upotrebom izolovanih prostora, čistih prostora (tzv. čistih soba), čistih/izolovanih ili kontrolisanih prostora.

7. Živi biološki agensi moraju se čuvati u izolovanim prostorima. Nivo izolovanosti sistema zavisi od patogenosti mikroorganizma, kao i od toga da li je klasifikovan u grupu visokoinfektivnih mikroorganizama. Moraju se primjeniti i drugi referentni propisi (direktive 90/219/EEC¹ i 90/220/EEC²).
8. Sa inaktiviranim biološkim agensima mora da se rukuje u čistim sobama. Čisti prostori moraju da se koriste i kada se rukuje sa nezaraženim ćelijama izolovanim iz višćelijskih organizama i u nekim slučajevima filtracijom sterilisanih medijuma.
9. Otvoreni proizvodni postupci u kojima se koriste proizvodi ili komponente koji se kasnije ne sterilišu, moraju se izvoditi u radnim prostorima sa laminarnim protokom vazduha (stepena čistoće vazduha klase A) u okruženju sredine čistoće vazduha klase B.

¹ Direktiva Savjeta 98/81/EC od 26. oktobra 1998. godine o izmjeni Direktive 90/219/EEC o upotrebi genetski modifikovanih mikroorganizama u zatvorenim sistemima (SL L 330, 05.12.1998, str. 13-31)

² Direktiva 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 12. marta 2001. godine o namjernom uvođenju u životnu sredinu genetski modifikovanih organizama i ukidanju Direktive Savjeta 90/220/EEC - Deklaracija Komisije (SL L 106, 17.04.2001, str. 01-39)

10. Ostale aktivnosti, prilikom kojih se rukuje sa živim biološkim agensima (kontrola kvaliteta, istraživački i dijagnostički postupci), moraju biti propisno izolovane i izdvojene, ako se proizvodni postupci sprovode u istom objektu. Nivo izolacije bi u tom slučaju zavisio od patogenosti biološkog agensa, kao i od toga da li taj agens klasifikovan kao egzotičan. Prilikom sprovođenja dijagnostičkih aktivnosti uvijek postoji opasnost od unošenja patogenih organizama. Iz tog razloga, nivo izolacije mora da bude prikladan stepenu rizika. Izolacija se može zahtijevati i kada se kontrola kvaliteta i druge aktivnosti izvode u objektima koji su u neposrednoj blizini proizvodnog prostora (pogona).
11. U prostorijama za izolaciju mora da postoji mogućnost jednostavnog postupka dezinfekcije, i one moraju imati sljedeće karakteristike:
- a) ne smiju imati direktan odvod u spoljašnju sredinu;
 - b) ventilaciju vazduhom pod negativnim pritiskom. Odvod vazduha mora da bude preko *HEPA* filtera i ne smije biti ponovo pušten u cirkulaciju, osim u istom prostoru i samo pod uslovom da se i dalje koristi *HEPA* filtracija (ovaj uslov se može svakako ispuniti propuštanjem takvog vazduha preko *HEPA* filtera za određeni prostor). Međutim, recirkulacija vazduha između dva prostora je dozvoljena isključivo ako se vazduh propušta kroz dva izduvna *HEPA* filtera, od kojih se prvi stalno nadzire u smislu njegove ispravnosti i ako postoje odgovarajuće mjere za bezbjedan odvod izduvnog vazduha u slučaju da ovaj filter otkaže;
 - c) vazduh iz proizvodnih prostora, koji se koristi u postupcima sa egzotičnim organizmima, mora se ispuštati kroz dva kompleta *HEPA* filtera u nizu i ne smije se ponovo puštati u cirkulaciju;
 - d) mora postojati sistem za sakupljanje i dezinfekciju otpadnih tečnosti, uključujući i kontaminirane produkte kondenzacije iz sterilizatora, bioreaktora itd. Čvrst otpad, uključujući leševe životinjskog porijekla, mora biti ispravno dezinfikovano, sterilisano ili spaljeno. Kontaminirani filteri moraju se ukloniti na bezbjedan način;
 - e) svlačionice moraju biti opremljene tuševima i uređajima za pranje ruku. Vazdušni nadpritisak mora biti takav da je onemogućen protok vazduha između proizvodnog prostora i spoljašnje sredine ili da ne postoji opasnost kontaminacije odjeće koja se nosi izvan radnog prostora;
 - f) mora postojati sistem za prenos opreme, koji je projektovan tako da ne postoji mogućnost protoka kontaminiranog vazduha između radnog prostora i spoljašnje sredine ili opasnost od kontaminacije opreme unutar samog propusnika. Dimenzije propusnika treba da su takve da onemogućavaju kontaminaciju materijala koji se kroz njega prenose. Na ulazu propusnika treba da postoji uređaj za mjerenje vremena kojim se utvrđuje dovoljno vrijeme potrebno za efikasnu dekontaminaciju;
 - g) u mnogim slučajevima potreban je autoklav sa dvostrukim pregradnim vratima radi bezbjednog uklanjanja otpadnih materijala i unošenja dijelova opreme koja mora da se sterilise.
12. Propusnici za opremu i svlačionice treba da su opremljeni mehanizmom međusobnog blokiranja ili nekim drugim odgovarajućim sistemom, pomoću kojih se spriječava otvaranje

više od jednih vrata istovremeno. U svlačionicama, vazduh mora da bude prečišćen po istom standardu kao u radnom prostoru i opremljen sa sistemom za izbacivanje vazduha da bi se proizvela adekvatna cirkulacija vazduha, koji je nezavisan od onog u radnom prostoru. Propusnici za opremu moraju da se ventiliraju na isti način, ali je dozvoljena i mogućnost da budu bez ventilacije ili da je samo obezbijeđen dovod vazduha.

13. Proizvodni postupci, kao što su održavanje ćelija, priprema podloga, virusna kultura, koji izazivaju kontaminaciju, moraju da se izvode u posebnim odvojenim prostorima. Kada se u proizvodnji koriste životinje i životinjski proizvodi, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti.
14. Proizvodni prostori u kojima se vrše postupci sa biološkim agensima posebno otpornim na dezinfekciju (npr. bakterije koje formiraju spore), moraju biti odvojeni za tu posebnu namjenu, sve dok god biološki agens ne bude inaktiviran.
15. Unutar jednog prostora može se vršiti postupak samo sa jednim biološkim agensom, osim kada se radi o operacijama miješanja i punjenja.
16. Proizvodni prostori moraju biti projektovani tako da omogućavaju dezinfekciju između kampanja pomoću propisanih metoda.
17. Proizvodnja bioloških agenasa može se obavljati u kontrolisanim prostorima, u potpuno zatvorenom sistemu koji je sterilisan toplotom, kao i da su svi spojevi pojedinačnih djelova opreme koji čine taj zatvoren sistem, sterilisani nakon povezivanja i prije rasklapanja. Prihvatljivo je da se povezivanje pojedinačnih djelova opreme vrši pod nekoliko laminara, pod uslovom da su korišćene propisane aseptične tehnike i da ne postoji opasnost od propuštanja. Parametri sterilizacije korišćeni prije rasklapanja zatvorenog sistema opreme, moraju biti validirani u odnosu na organizme koji se koriste u proizvodnji. Različiti proizvodi mogu biti postavljeni u različite bioreaktore unutar istog prostora, ako nema opasnosti od nehotečne unakrsne kontaminacije. Mikroorganizmi koji podliježu posebnim uslovima za izolaciju, moraju biti smješteni u posebnim prostorima namjenjenim za takve proizvode.
18. Odjeljenja za životinje u kojima su smještene životinje namijenjene za proizvodnju moraju da budu odvojena od drugih odjeljenja, a neophodno je da se u njima primjenjuje odgovarajuća izolacija i posebne mjere predostrožnosti.

Kuće za životinje u kojima su smještene životinje koje se koriste za kontrolu kvaliteta, uključujući upotrebu patogenih bioloških sredstava izoluju se na odgovarajući način.

19. Pristup proizvodnim prostorima mora da bude dozvoljen samo ovlašćenom osoblju. Mora da bude istaknuto jasno i pregledno pisano uputstvo.
20. Dokumentacija koja se odnosi na prostorije mora uvijek da bude dostupna i predstavljena u Glavnoj dokumentaciji mjesta proizvodnje (SMF).

Mjesto proizvodnje, odnosno prostorni kapaciteti objekta moraju biti detaljno opisani (planovi, skice i pisana objašnjenja), tako da namjena i uslovi upotrebe svih prostora objekta mogu tačno da se identifikuju, kao i biološki agensi sa kojima se rukuje u određenom

prostoru. Tok kretanja ljudi pri različitim proizvodnim postupcima, mora biti jasno naznačen.

Životinjske vrste smještene u odjeljenjima za životinje ili bilo gdje drugdje na određenom mjestu proizvodnje, moraju biti identifikovane.

Moraju se naznačiti sve proizvodne aktivnosti koje se sprovode u neposrednom okruženju objekta (mjesto proizvodnje).

U planovima čistih prostora (čiste sobe) mora biti opisan ventilacioni sistem sa naznačenim ulazima i izlazima, detalji o filterima i njihove specifikacije, brojem izmjena vazduha po času i gradijentima pritiska. Naznačeni gradijenti pritiska se provjeravaju indikatorom nadpritiska.

Oprema

21. Oprema koja se koristi mora da bude osmišljena i projektovana tako da odgovara posebnim uslovima proizvodnje za svaki proizvod.

Prije nego što se pusti u rutinski rad, oprema mora da bude kvalifikovana i validirana, a zatim se mora redovno održavati i provjeravati.

22. Kada je potrebno, oprema mora da obezbijedi zadovoljavajuću primarnu izolaciju bioloških agenasa.

Oprema mora da bude osmišljena i konstruisana tako da omogući laku i efikasnu dekontaminaciju i sterilizaciju.

23. Zatvoreni sistem koji se koristi za primarnu izolaciju bioloških agenasa, mora da bude osmišljen i konstruisan tako da spriječi svako propuštanje ili stvaranje kapljica i aerosola.

Dovodi i odvodi za gasove moraju da budu zaštićeni, kako bi se postiglo odgovarajuće zadržavanje, na primjer, upotrebom filtera za sterilizaciju, koji su osjetljivi na vodu.

Dodavanje ili uklanjanje materijala treba da se odvija pomoću zatvorenog sistema koji se može podvrgnuti sterilizaciji ili u odgovarajućem laminarnom protoku vazduha.

24. Oprema mora da bude pravilno sterilisana prije upotrebe, najbolje metodom sterilizacije parom pod pritiskom. Ostali načini su prihvatljivi, ako se metoda sterilizacije parom ne može primjeniti zbog vrste opreme. Ne treba previdjeti ni pojedinačne djelove opreme, kao što su laboratorijske centrifuge ili vodena kupatila.

Oprema koja se koristi za prečišćavanje, razdvajanje ili koncentrovanje, mora da se sterilise ili dezinfikuje između upotrebe za različite proizvodnje. Treba da se prati uticaj metode sterilizacije na efektivnost i ispravnost opreme, kako bi se odredio "životni vijek" opreme.

Svi sterilizacioni procesi moraju biti validirani.

25. Oprema mora da bude projektovana tako da se spriječi bilo kakvo miješanje različitih mikroorganizama ili proizvoda. Cijevi, ventili i filteri moraju da budu identifikovani prema njihovoj funkciji i namjeni.

Za inficirane i neinficirane kontejnere, kao i za različite mikroorganizme ili ćelije, moraju da se koriste odvojeni inkubatori. Inkubatori koji sadrže više od jednog mikroorganizma ili tipa ćelije, mogu se prihvatiti samo u slučaju kada su preduzeti odgovarajući koraci da se kontejneri zapečate, dekontaminiraju po površini ili odvoje jedni od drugih. Posude u kojima se čuvaju kulture moraju da budu pojedinačno obilježene. Čišćenju i dezinfekciji dijelova opreme mora da se posveti posebna pažnja.

Oprema za čuvanje bioloških agensa i proizvoda treba da bude osmišljena i korišćena tako da spriječi svako međusobno miješanje. Svi uskladišteni proizvodi i uzorci moraju da budu jasno i nedvosmisleno obilježeni u nepropusnim kontejnerima. Banke ćelija i zalihe sojeva mikroorganizama, moraju se čuvati u specijalnoj opremi namijenjenoj za tu svrhu.

26. Neophodna oprema, kao na primjer, oprema ili instrumenti koji zahtijevaju kontrolisani opseg temperature, moraju biti snabdjeveni alarmnim uređajem i uređajem za bilježenje podataka.

Da bi se izbjegli kvarovi, potrebno je primjenjivati sistem preventivnog održavanja i analizu zabilježenih podataka.

27. Punjenje liofilizatora mora se obavljati u čistom ili posebno kontrolisanom prostoru.

Pražnjenje liofilizatora može kontaminirati neposrednu okolinu. Zato je neophodno da se čista prostorija i liofilizator dekontaminiraju prije unošenja naredne serije u proizvodni prostor, ako ta serija ne sadrži iste mikroorganizme. Neophodno je da se prolazni liofilizatori sterilišu poslije svakog ciklusa, ukoliko se ne otvaraju u čistom prostoru.

Sterilizacija liofilizatora mora se vršiti u skladu sa tačkom 24. ovog aneksa. U slučaju kampanjske proizvodnje, liofilizatori moraju da se sterilišu najmanje poslije svake kampanje.

Životinje i odjeljenja za životinje

28. Opšta uputstva o uslovima za odjeljenja za životinje, njegu životinja i karantin postavljena su u Direktivi 86/609/EEC³.
29. Odjeljenja za životinje moraju biti odvojena od ostalih proizvodnih prostorija i odgovarajuće projektovana.
30. Zdravstveno stanje životinja koje se koriste u proizvodnji mora da se definiše, nadgleda i redovno bilježi. Sa određenim životinjskim vrstama mora se postupati prema uputstvima određenim u posebnim propisima (npr. *SPF*).

³ Direktiva 2003/65/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 22. jula 2003. godine o izmjeni Direktive Savjeta 86/609/EEC o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica u vezi sa zaštitom životinja koje se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe (SL L 230, 16.09.2003, str. 32-33)

31. Životinje namjenjene za proizvodnju, biološki agensi i ispitivanja koja se sprovode na životinjama, moraju da budu predmet jednog sistema identifikacije, kojim bi se spriječila svaka greška i obezbijedila kontrola rizika od svih potencijalnih opasnosti.

Dezinfekcija - uklanjanje otpada

32. Dezinfekcija i/ili uklanjanje otpada i otpadnih voda su od posebnog značaja za proizvodnju imunoloških proizvoda. Zato je potrebno posvetiti posebnu pažnju proizvodnim postupcima i opremi, kojima se spriječava kontaminacija okoline, odnosno neophodno je sprovesti njihovu kvalifikaciju i validaciju.

Proizvodnja

33. Zbog velikog broja različitih imunoloških proizvoda, velikog broja različitih faza u proizvodnim postupcima pri proizvodnji imunoloških veterinarskih lijekova i prirode bioloških procesa, posebna pažnja se mora posvetiti stalnom nadzoru proizvodnje i procesnoj kontroli. Neophodno je pridržavati se validiranih operativnih postupaka. Posebno se mora voditi računa o polaznim materijalima, podlogama i upotrebi sistema serije sjemena.

Polazne supstance

34. Pogodnost za upotrebu polaznih supstanci mora da bude jasno definisana u pisanim specifikacijama. Specifikacijom moraju biti obuhvaćene pojedinosti o dobavljaču i načinu proizvodnje, geografskom porijeklu i životinjskim vrstama od kojih su polazne supstance proizvedene. Specifikacijom moraju biti obuhvaćene i metode ispitivanja kvaliteta, koje će se primjeniti na polazne supstance. Od posebnog značaja su mikrobiološka ispitivanja.
35. Rezultati ispitivanja polaznih supstanci moraju pokazati usaglašenost sa uslovima iz specifikacije. Ponekad je neophodno započeti proizvodnju sa polaznim supstancama i prije nego što su rezultati ispitivanja kvaliteta gotovi, kada proces ispitivanja zahtijeva duži vremenski period. U takvim slučajevima, puštanje gotovog proizvoda u promet uslovljeno je prethodno dobijenim zadovoljavajućim rezultatima ispitivanja kvaliteta polaznih supstanci.
36. Prilikom procjene usaglašenosti polaznih supstanci sa specifikacijom, odnosno porijekla i neophodnog obima ispitivanja kvaliteta polaznih supstanci, neophodno je dobro se upoznati sa sistemom Obezbjeđenja kvaliteta dobavljača.
37. Najpoželjniji metod sterilizacije polaznih supstanci je sterilizacija toplotom, ako je izvodljiva. Ako je neophodno, mogu se upotrijebiti i druge validirane metode sterilizacije, kao što je sterilizacija zračenjem.

Podloge

38. Podloge za željeni razvoj kultura, moraju da budu na pravi način validirane.

39. Podloge moraju da budu sterilisane. Najpoželjnija je metoda sterilizacije toplotom. Gasovi, podloge, kisjeline, baze, agensi protiv stvaranja pjene i druge supstance koje se unose u sterilne bioreaktore, moraju biti prethodno sterilisani.

Sistem serije sjemena i sistem banke ćelija

40. Da bi se spriječile neželjene promjene osobina koja mogu da nastanu iz ponavljanih subkultura ili više generacija, proizvodnja imunoloških veterinarskih lijekova koji se dobijaju iz mikrobioloških kultura, ćelijskih kultura i kultura tkiva ili razmnožavanjem embriona i životinja, mora da bude zasnovana na sistemu glavnih i radnih serija sjemena ili banaka ćelija.
41. Broj generacija (udvostručenja i sl.) između izvora sjemena ili banke ćelija i gotovog proizvoda mora da je u saglasnosti sa uslovima iz dozvole za stavljanje u promet.
42. Neophodno je da izvori sjemena i banke ćelija budu obilježeni i odgovarajuće testirani. Za svaki nov izvor sjemena potrebno je ustanoviti kriterijume prihvatljivosti. Izvori sjemena i banke ćelija moraju biti pripremljeni, čuvani i korišćeni na takav način da se u najvećoj mogućoj mjeri umanju rizik od kontaminacije. Tokom pripremanja izvora sjemena i banke ćelija, niko ne smije istovremeno da rukuje sa drugim živim ili infektivnim materijalima (npr. virusima) u istom proizvodnom prostoru.
43. Osnivanje izvora sjemena i banke ćelija mora se sprovoditi u odgovarajuće kontrolisanoj sredini kako bi se izvora sjemena i banke ćelija zaštitile, kao i osoblje koje rukuje njima, a takođe i spoljašnja sredina.
44. Porijeklo i oblik zasijanog materijala, kao i uslovi njegovog skladištenja, moraju u potpunosti biti identifikovani i potvrđeni. Dokaz o stabilnosti i regeneraciji sjemena i ćelija mora biti evidentiran u dokumentaciji. Kontejneri u kojima se čuvaju zasijane kulture moraju biti hermetički zatvoreni, jasno obilježeni i uskladišteni na odgovarajućoj temperaturi. Uslovi skladištenja se moraju stalno provjeravati. Neophodno je da se vodi zapis o svakom kontejneru u odgovarajućoj dokumentaciji.
45. Samo ovlašćenom osoblju je dozvoljeno da rukuje sa polaznim materijalom i to pod nadzorom odgovorne osobe. Različiti izvori sjemena ili banke ćelija moraju da se čuvaju na takav način da se izbjegne greška ili unakrsna kontaminacija. Neophodno je da se izvori sjemena i banke ćelija razdvoje i da se djelovi serija čuvaju na različitim mjestima, kako bi se umanjio rizik od potpunog gubitka soja ili banke ćelija.

Operativni principi

46. Tokom proizvodnog procesa potrebno je izbjeći stvaranje aerosolnih kapljica i pjene ili ih svesti na najmanju moguću mjeru. Postupci centrifugiranja i miješanja koji mogu izazvati formiranje kapljica, treba da se izvode u odgovarajućim zatvorenim prostorima ili čistim sobama da bi se spriječio prenos živih mikroorganizama.
47. Prenos polaznog materijala, naročito živih mikroorganizama, mora se obaviti brzo i bezbjedno. Za svaki mikroorganizam moraju biti ustanovljene validirane metode dekontaminacije. Kada su u postupku uključeni različiti sojevi jedne iste vrste bakterija ili

veoma slični virusi, postupak mora da se podvrgne validaciji za samo jednu od bakterija ili virusa, ukoliko ne postoje drugi valjani razlozi da se tako ne postupi.

48. Postupci prilikom kojih se vrši prenos polaznih materijala, kao što su sterilne podloge, kulture ili proizvodi, mora da se sprovode u zatvorenim prethodno sterilisanim sistemima, kad god je to moguće. Kada je to neizvodljivo, postupci prenosa moraju se odvijati pri laminarnom protoku vazduha.
49. Dodavanje podloga i kultura u bioreaktore i druge posude, mora da se izvodi u strogo kontrolisanim uslovima kako bi se onemogućila kontaminacija. Mora se voditi računa da sudovi budu ispravno povezani tokom dodavanja kultura.
50. Ako je neophodno, na primjer da se dva ili više fermentora nalazi u istom prostoru, tada mjesto uzimanja uzoraka i mjesto za dodavanje drugih materijala, kao i mjesta povezivanja (poslije povezivanja, prije potoka materijala i ponovo prije razdvajanja) moraju biti sterilisani parom. U drugim okolnostima je prihvatljiva hemijska dezinfekcija konekcija pod laminarom.
51. Oprema, staklene posude, kontejneri i drugi slični materijali moraju se dezinfikovati prije prenosa iz prostorija u druge prostore na način koji je validiran (vidjeti tačku 47). Zapisi koji se vode u toku proizvodnje mogu da predstavljaju poseban problem. Samo apsolutni minimum dokumentacije, koji se zahtijeva prema standardima smjernice dobre proizvođačke prakse, može se unijeti ili iznijeti iz radne prostorije. Ako je izvjesno da su papirni dokumenti kontaminirani aerosolima ili je po njima prisutna neka infektivna supstanca koja sadrži visokoinfektivne mikroorganizme, onda je neophodno da se takva dokumentacija adekvatno dezinfikuje ili se podaci prenesu u drugi prostor kao fotokopija ili putem faksa.
52. Tečne ili čvrste otpade, kao što je otpad od zasijanih sojeva, posude za kulture, neželjene kulture i biološke agense, najbolje je sterilisati ili dezinfikovati prije iznošenja iz zatvorenih prostora. U nekim slučajevima mogu poslužiti i alternativne metode uklanjanja otpada, na primjer, zapečaćeni kontejneri ili sistem posebnih cjevovoda.
53. Materijali, uključujući i dokumentaciju, koji se unose u proizvodni prostor, moraju se pažljivo kontrolisati, jer je dozvoljeno unositi samo obrasce i materijale koji se odnose na proizvodnju. Treba da se ustanovi sistem kojim se omogućava da se pisani materijal, koji se iznosi iz proizvodnog prostora, zamjenjuje novim i tako se spriječi njegovo nagomilavanje.
54. Materijali stabilni na povišenoj temperaturi, koji se unose u čistu sobu ili čisti/ograničeni prostor, moraju da prođu kroz autoklav ili sterilizator sa dvoja vrata. Pisani materijali koji nijesu stabilni na povišenoj temperaturi, treba da se dezinfikuju prolaskom kroz vazdušni propusnik na čijim vratima je instaliran sistem međusobnog blokiranja. U svim drugim slučajevima, sterilizacija pisanih dokumenata je prihvatljiva, pod uslovom da su propušteni kroz vazdušni propusnik uz odgovarajuće mjere predostrožnosti.
55. Tokom inkubacije moraju se preduzeti mjere predostrožnosti kako bi se izbjegla kontaminacija ili greške. Za inkubatore mora da postoji procedura čišćenja i dezinfekcije. Kontejneri u inkubatorima moraju da budu jasno obilježeni.

56. Unutar proizvodnog prostora, u bilo koje vrijeme, može se vršiti postupak sa samo jednim živim biološkim agensom, osim za postupke miješanja i naknadnog punjenja (ili kada se koristi potpuno zatvoreni sistem). Proizvodni prostori moraju biti efikasno dezinfikovani između postupaka sa različitim biološkim agensima.
57. Proizvode treba inaktivirati dodavanjem nekog inaktivatora, a zatim slijedi proces pobuđivanja. Mješavinu tada treba prebaciti u drugu sterilnu posudu, ako kontejner nije takvih dimenzija i oblika da se sve unutrašnje površine prevuku gotovom mješavinom kulture i inaktivatora.
58. Posude koje sadrže inaktivirani proizvod ne smiju se otvarati ili uzorkovati u prostorima sa živim biološkim agensima. Svaka naknadna prerada inaktiviranih proizvoda mora se odvijati u čistim prostorima klase A-B ili u zatvorenoj opremi posebno namjenjenoj za inaktivirane proizvode.
59. Posebna pažnja mora da se obrati na validaciju metoda sterilizacije, dezinfekcije, uklanjanje virusa i inaktivacije.
60. Punjenje treba da se sprovodi odmah nakon proizvodnje. Kontejneri za poluproizvod, prije punjenja treba da su zapečaćeni, odgovarajuće obilježeni i uskladišteni u tačno navedenim temperaturnim uslovima.
61. Mora da postoji sistem kojim se obezbjeđuje ispravnost i zatvaranje kontejnera poslije punjenja.
62. Postupak zatvaranja staklenih kontejnera (stavljanja poklopaca na bočice) u kojima se nalaze živi biološki agensi, mora da se izvede tako da onemogući kontaminaciju drugih proizvoda, drugih prostorija i prostora ili spoljašnje sredine.
63. Zbog različitih razloga može doći do vremenskog odlaganja između postupka punjenja kontejnera sa gotovim proizvodima i postupka pakovanja i obilježavanja. Zato je neophodno da se ustanovi odgovarajući operativni postupak za skladištenje kontejnera prije postupka obilježavanja, kako bi se spriječila greška i obezbijedili zadovoljavajući uslovi skladištenja. Naročita pažnja mora da se posveti skladištenju proizvoda koji su osjetljivi na toplotu i svjetlost. Veoma je važno da se utvrdi adekvatna temperatura skladištenja za svaki proizvod.
64. U svim fazama proizvodnje, stvarni prinos proizvoda treba da bude usaglašen sa teorijskim prinosom. Svako značajnije odstupanje moralo bi da se istraži.

Kontrola kvaliteta

65. Procesna kontrola ima veoma važnu ulogu u obezbjeđenju postojanosti kvaliteta bioloških lijekova. Ona ispitivanja kvaliteta koja su vrlo bitna za kvalitet (npr. uklanjanje virusa), ali ih je nemoguće sprovesti na gotovom proizvodu, moraju da se izvedu u toku odgovarajućeg postupka proizvodnje.
66. Moraju se čuvati kontrolni uzorci međuproizvoda u dovoljnim količinama i pod odgovarajućim uslovima skladištenja, kako bi se omogućilo ponavljanje ispitivanja i potvrda kvaliteta serije.

67. Mora da postoji stalna provjera podataka iz dokumentacije o seriji tokom proizvodnje, kao na primjer, provjeravanje fizičkih parametara tokom fermentacije.
68. Održavanje stalne kulture je uobičajena praksa i zato se mora obratiti posebna pažnja na zahtjeve metoda ispitivanja kvaliteta, adekvatne tom načinu proizvodnje.