

**FABRICAGE VAN IMMUNOLOGISCHE GENEESMIDDELEN VOOR  
DIERGEENEESKUNDIG GEBRUIK****Beginsel**

De fabricage van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik heeft bijzondere kenmerken die in aanmerking dienen te worden genomen bij het implementeren en beoordelen van het kwaliteitsborgingssysteem.

Vanwege het grote aantal diersoorten en de daarmee verband houdende pathogene agentia is de verscheidenheid aan gefabriceerde producten zeer ruim terwijl de geproduceerde hoeveelheden vaak gering zijn. Derhalve is het werken op campagne basis gebruikelijk. Bovendien, juist vanwege de aard van deze fabricage (kweekfasen, het ontbreken van eindsterilisatie, enz.), dienen de producten bijzonder goed te worden beschermd tegen contaminatie en kruiscontaminatie. De omgeving dient eveneens te worden beschermd, in het bijzonder wanneer bij de fabricage pathogene of exotische biologische agentia worden gebruikt. Het personeel dient bijzonder goed te worden beschermd wanneer bij de fabricage voor de mens pathogene biologische agentia worden gebruikt.

Deze factoren, samen met de inherente variabiliteit van immunologische producten en de relatieve ondoeltreffendheid in het bijzonder van kwaliteitscontroletesten van het eindproduct, om voldoende adequate informatie te verstrekken over producten, betekenen dat de rol van het kwaliteitsborgingssysteem van uitermate groot belang is. Op de noodzaak van voortdurende uitoefening van controle op alle volgende aspecten van GMP, alsmede op deze aangegeven in deze richtsnoer, kan niet genoeg nadruk worden gelegd. Het is vooral van belang dat de via controle van de diverse aspecten van GMP (apparatuur, lokalen, product, enz.) verkregen gegevens streng worden beoordeeld en er gefundeerde tot passende actie leidende beslissingen worden genomen en geprotocolleerd.

**Personeel**

1. Al het personeel (met inbegrip van degenen die schoonmaak- en onderhoudswerkzaamheden verrichten) dat werkzaam is in ruimten waar immunologische producten worden gefabriceerd, dient te worden geschoold en informatie te ontvangen op het gebied van hygiëne en microbiologie. Zij dienen aanvullende opleidingen te krijgen die specifiek betrekking hebben op de producten waarmee zij werken.
2. Het verantwoordelijk personeel dient formeel te worden geschoold op enkele of alle van de volgende domeinen: bacteriologie, biologie, biometrie, chemie, immunologie, geneeskunde, parasitologie, farmacie, farmacologie, virologie en diergeneeskunde en dient tevens voldoende kennis te bezitten van de maatregelen ter bescherming van het milieu.
3. Het personeel dient te worden beschermd tegen mogelijke infectie met de bij de fabricage gebruikte biologische agentia. In het geval van biologische agentia waarvan bekend is dat zij bij de mens een ziekte kunnen verwekken, dienen passende maatregelen te worden genomen om infectie te voorkomen van het personeel dat werkt met de desbetreffende agens of met proefdieren.

Waar van toepassing, dient het personeel te worden gevaccineerd en aan medisch onderzoek te zijn onderworpen.

4. Er dienen passende maatregelen te worden genomen om te voorkomen dat biologische agentia door als drager optredend personeel buiten de fabriek worden meegenomen. Afhankelijk van de soort van biologisch agens, kunnen dergelijke maatregelen de volledige verwisseling van kleding en verplicht douchen vóór het verlaten van de productieruimte omvatten.
5. Voor immunologische producten is het risico van contaminatie of kruiscontaminatie

door personeel van bijzonder belang.

Voorkoming van *contaminatie* door personeel dient te worden bewerkstelligd via een reeks maatregelen en procedures om ervoor te zorgen dat geschikte beschermende kleding wordt gebruikt tijdens de verschillende stadia van het productieproces.

voorkoming van *kruiscontaminatie* door personeel betrokken bij productie, dient te worden bereikt via een reeks maatregelen en procedures om ervoor te zorgen dat zij zich niet van de ene ruimte naar de andere verplaatsen, tenzij zij de geschikte maatregelen hebben genomen om het risico op contaminatie te elimineren. Tijdens de werkdag, dient het personeel zich niet te verplaatsen van ruimtes waar contaminatie met levende micro-organismen mogelijk is of waar dieren worden gehuisvest, naar ruimtes waar andere producten of organismen worden behandeld. Indien deze passage onvermijdelijk is, dienen duidelijk omschreven decontaminatie-procedures, met inbegrip van verandering van de kleding en schoenen, en, waar nodig, douchen, door het bij een dergelijke productie betrokken personeel te worden gevolgd.

Personeel dat een ingeperkte ruimte betreedt waar in de voorgaande twaalf uur geen organismen in de open lucht zijn behandeld, ter controle van kweken in hermetisch afgesloten kolven waarvan het oppervlak is ontsmet, wordt geacht niet aan het risico van contaminatie bloot te staan, tenzij het desbetreffende organisme van exotisch aard was.

## Gebouwen

6. Gebouwen dienen zodanig te zijn ontworpen dat risico's zowel voor het product als de omgeving kunnen worden beheerst.

Dit kan worden bewerkstelligd door van ingeperkte, schone, schone/ingeperkte of gecontroleerde ruimtes gebruik te maken.

7. Levende biologische agentia dienen te worden behandeld in ingeperkte ruimtes. De mate van inperking, dient af te hangen van de pathogeniteit van het micro-organisme en of dit al dan niet werd geclassificeerd als exotisch materiaal. (Andere hierop betrekking hebbende wetgeving, zoals Richtlijnen 90/219/EEG<sup>1</sup> en 90/220/EEG<sup>2</sup>, is hierop ook van toepassing).
8. Geïnactiveerde biologische agentia dienen te worden behandeld in schone ruimtes. Schone ruimtes dienen ook te worden gebruikt voor het hanteren van uit meercellige organismen geïsoleerde niet-geïnfekteerde cellen en, in enkele gevallen, van door middel van filtratie gesteriliseerde media.
9. Werkzaamheden in de open lucht, waarbij producten of componenten betrokken zijn die vervolgens niet gesteriliseerd worden, dienen te worden uitgevoerd in een werkplaats met laminaire luchtstroom (klasse A) in een ruimte van klasse B.
10. Andere handelingen waarbij levende biologische agentia worden gehanteerd (kwaliteitscontrole, onderzoek en diagnosewerkzaamheden, enz.) dienen afdoende ingeperkt en gescheiden te zijn wanneer productiehandelingen plaatsvinden in hetzelfde gebouw. De mate van inperking dient afhankelijk te zijn van de pathogeniteit van het biologische agens en van de vraag of deze zijn geclassificeerd als exotisch. Wanneer diagnostische activiteiten worden uitgevoerd, bestaat het risico op introductie van hoog pathogene organismen. Om deze reden dient de mate van inperking toereikend te zijn om het hoofd te bieden aan deze risico's. Inperking kan ook vereist zijn als kwaliteitscontrole of andere activiteiten worden uitgevoerd in gebouwen in de onmiddellijke nabijheid van deze gebruikt voor productie.
11. Ingeperkte gebouwen/ruimten dienen gemakkelijk te kunnen worden ontsmet en

<sup>1</sup> Richtlijn 98/81/EG van de Raad van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (PB L 330 van 05.12.1998, blz. 13-31)

<sup>2</sup> Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220 EEG van de Raad – Verklaring van de Commissie (PB L 106 van 17.04.2001, blz. 01-39)

dienen de volgende kenmerken te hebben:

- a) Afwezigheid van rechtstreekse ontluchting naar buiten;
  - b) een ventilatiesysteem met lucht met negatieve druk. De lucht dient te worden afgezogen via HEPA-filters en niet te worden gerecirculeerd, behalve naar dezelfde ruimte, en onder voorwaarde dat verdere HEPA-filtratie wordt toegepast (normaliter wordt aan deze voorwaarde voldaan wanneer de gerecirculeerde lucht door de normale toevoer-HEPA voor die ruimte wordt geleid). Recirculatie van lucht tussen ruimtes kan echter worden toegestaan, mits de lucht door twee afzuig-HEPA's wordt geleid, waarvan de eerste voortdurend wordt gecontroleerd op integriteit en er passende maatregelen zijn voor een veilige ventilatie van de afzuiglucht moest deze filter falen;
  - c) de lucht afkomstig uit fabricageruimtes die worden gebruikt voor het hanteren van exotische organismen dient te worden afzogen door een stel van 2 in serie geplaatste HEPA-filters, en deze uit productieruimtes afgezogen lucht dient niet te worden gerecirculeerd;
  - d) een systeem voor de verzameling en de desinfectie van vloeibare afvalstoffen met inbegrip van gecontamineerd condensaat van sterilisatoren, biogeneratoren, enz. vaste afvalstoffen, met inbegrip van de kadavers, dienen te worden gedesinfecteerd, gesteriliseerd of verbrand, naar gelang het geval. Gecontamineerde filters dienen te worden verwijderd volgens een veilige methode;
  - e) als sassen ontworpen en te gebruiken kleedruimten, voorzien van was en douchemogelijkheden, indien van toepassing. De verschillen in luchtdruk dienen zodanig te zijn dat er geen luchtstroom is tussen de werkruimte en de buitenomgeving en geen risico bestaat van contaminatie van buiten de ruimte gedragen overkleding;
  - f) een sassensysteem voor de doorvoer van apparatuur, dat zodanig is geconstrueerd dat er geen stroming van gecontamineerde lucht is tussen de werkruimte en de buitenomgeving en er geen risico op contaminatie is van apparatuur die in de sluis bestaat. De luchtsluis dient van een zodanige grootte te zijn dat doeltreffende decontaminatie van het oppervlak van door de sluis gevoerde materialen mogelijk is. Er dient overwogen te worden om een tijdsklok op de deurinterlock te plaatsen, om voldoende tijd toe te staan aan het decontaminatieproces, om doeltreffend te zijn;
  - g) in vele gevallen, een barrière-autoclaaf met dubbele deur voor het veilig verwijderen van afvalstoffen en het naar binnen brengen van steriele materialen items;
12. Materiaalsassen en kleedkamers dienen van een wederzijds vergrendelmechanisme (interlock) of een ander geschikt systeem te zijn voorzien om de opening van meer dan één deur tegelijk te voorkomen. De Kleedkamers dienen te worden voorzien van lucht die volgens dezelfde norm als die voor de werkruimte is gefilterd, en uitgerust met voorzieningen voor de afvoer van de lucht om een adequate luchtcirculatie voort te brengen, onafhankelijk van die van de werkruimte. Normaliter dienen materiaalsassen op dezelfde wijze te worden geventileerd, doch niet-geventileerde sassen, of alleen van luchttoevoer voorziene ruimten kunnen aanvaardbaar zijn.
  13. Productiehandelingen zoals cel-onderhoud, bereiding van media, het kweken van virussen, enz. welke gemakkelijk kunnen leiden tot contaminatie, dienen te worden uitgevoerd in afzonderlijke ruimtes. Dieren en dierlijke producten dienen met passende voorzorg te worden behandeld.
  14. Productieruimtes waar bijzonder desinfectieresistente biologische agentia (bv. spoorvormende bacteriën) worden gehanteerd dienen gescheiden te zijn en voor dat speciale doel gebruikt te worden totdat de biologische agentia zijn geïnactiveerd.
  15. Met uitzondering van meng- en daaropvolgend afvulhandelingen, dient slechts één biologisch agens per keer te worden behandeld binnen een ruimte.
  16. Productieruimtes dienen zodanig te zijn ontworpen dat desinfectie tussen campagnes

kan plaatsvinden onder toepassing van gevalideerde methoden .

17. De productie van biologische agentia kan plaatsvinden in gecontroleerde ruimtes mits dit wordt uitgevoerd in volledig gesloten en met hitte gesteriliseerde apparatuur, en dat alle aansluitingen ook hitte gesteriliseerd zijn na het aansluiten en vóór het loskoppelen. Het maken van verbindingen onder een plaatselijke laminaire luchtstroom kan worden toegestaan mits het aantal gering is, en de juiste aseptische technieken worden toegepast en er geen risico voor lekkage bestaat. De sterilisatieparameters gebruikt vóór het loskoppelen van de aansluitingen dienen te worden gevalideerd voor de gebruikte organismen. Verschillende producten kunnen worden geplaatst in verschillende biogeneratoren, binnen dezelfde ruimte, mits er geen risico is op toevallige kruiscontaminatie. Organismen die in het algemeen onderworpen zijn aan speciale vereisten met betrekking tot inperking dienen echter in daarvoor bestemde ruimten te worden behandeld en bewaard.
18. Dierverblijven waar dieren, bestemd voor of gebruikt in productie, zijn gehuisvest, dienen te zijn uitgerust met passende inperkings- en/of schone ruimte-maatregelen, en dienen te zijn gescheiden van andere dierverblijven.  
Dierverblijven waar dieren zijn gehuisvest die worden gebruikt voor kwaliteitscontrole, waarbij gebruik wordt gemaakt van pathogene biologische agentia, dienen naar behoren te zijn ingeperkt.
19. De toegang tot fabricageruimtes dient te worden beperkt tot bevoegd personeel. Duidelijke en beknopte schriftelijke procedures dienen te zijn aangebracht waar nodig.
20. Documentatie met betrekking tot de gebouwen dient direct beschikbaar te zijn in een bedrijfsmasterfile.

Het terrein en de gebouwen waar de fabricage plaatsvindt dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven (door middel van plannen en schriftelijke toelichtingen) zodat de aanduiding en de gebruiksomstandigheden van alle ruimten op de juiste wijze zijn omschreven, alsmede de biologische agentia die daarin worden behandeld. De personeel- en de productenstroom dient duidelijk te worden aangegeven.

De in de dierverblijven of elders op de site gehuisveste diersoorten dienen te worden geïdentificeerd.

De activiteiten uitgevoerd in de omgeving van de site dient eveneens te worden aangegeven.

Plannen van ingeperkte ruimtes en/of van gebouwen met schone ruimtes, dienen een beschrijving te geven van het ventilatiesysteem met aanduiding van toevoer en uitlaten, filters en de specificaties ervan, het aantal luchtwissels per uur, en drukgradiënten. Zij dienen aan te geven welke drukgradiënten opgevolgd worden door een drukmeter.

## **Apparatuur**

21. De gebruikte apparatuur dient zodanig te zijn ontworpen en geconstrueerd dat het voldoet aan de speciale voor de fabricage van elk product gestelde eisen voldoet.  
De apparatuur dient vóór de inbedrijfstelling te worden gekwalificeerd en gevalideerd en daarna regelmatig te worden onderhouden en gevalideerd.
22. Waar van toepassing, dient apparatuur toereikende primaire inperking van de biologische agentia te verzekeren.  
Waar van toepassing, dient de apparatuur zodanig te zijn ontworpen en geconstrueerd dat gemakkelijk en doeltreffend decontamineren en/of steriliseren mogelijk is.
23. Gesloten apparatuur gebruikt voor de primaire inperking van de biologische agentia dient zodanig te zijn ontworpen en geconstrueerd dat lekkage of de vorming van druppels en aerosols wordt voorkomen.  
Inlaten en uitlaten voor gassen dienen zodanig te worden beschermd dat adequate inperking wordt verkregen bv. door gebruik te maken van steriliserende

waterafstotende filters.

De introductie of verwijdering van materiaal dient plaats te vinden door gebruik te maken van een steriliseerbaar gesloten systeem, of eventueel onder een geschikte laminaire luchtstroom.

24. Apparatuur dient waar nodig, vóór gebruik naar behoren te worden gesteriliseerd, bij voorkeur door middel van droge stoom onder druk. Andere methoden kunnen worden aanvaard indien stoomsterilisatie niet kan worden gebruikt wegens de aard van de apparatuur. Het is belangrijk individuele items zoals tafelcentrifuges en waterbaden niet te vergeten.

Apparatuur gebruikt voor zuivering, scheiding of concentratie dient ten minste tussen gebruik voor verschillende producten te worden gesteriliseerd of gedesinfecteerd. Het effect van de sterilisatiemethoden op de werkzaamheid en validiteit van de apparatuur dient te worden bestudeerd om de levensduur van de apparatuur te kunnen bepalen.

Alle sterilisatieprocedures dienen te worden gevalideerd.

25. Apparatuur dient zodanig te zijn ontworpen om verwisseling tussen verschillende organismen of producten te voorkomen. Leidingen, kleppen en filters dienen te worden geïdentificeerd naar hun functie.

Afzonderlijke incubatoren dienen te worden gebruikt voor geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde containers en over het algemeen ook voor verschillende organismen of cellen. Incubatoren die meer dan één organisme of celtype bevatten zijn slechts aanvaardbaar, als er adequate maatregelen genomen zijn om de containers te verzegelen, de oppervlakte te decontamineren en de containers te scheiden. Kweekvaten, enz. dienen afzonderlijk te worden geëtiketteerd. De reiniging en desinfectie van de materialen kan bijzonder moeilijk zijn en dient speciale aandacht te krijgen.

Apparatuur gebruikt voor de opslag van biologische agentia of producten dient zodanig te zijn ontworpen en gebruikt dat elke mogelijk verwisseling wordt voorkomen. Alle opgeslagen materialen dienen duidelijk en ondubbelzinnig te zijn geëtiketteerd en verpakt in lekvrrije containers. Materialen zoals cellen en zaaivoorraden van organismen dienen te worden opgeslagen in daartoe bestemde apparatuur.

26. Relevante apparatuur, zoals deze die temperatuurcontrole vereist, dient te zijn uitgerust met registratie en/of alarmsystemen.

Om storingen te vermijden, dient een systeem van preventief onderhoud, samen met trendanalyse van geregistreerde gegevens, te worden geïmplementeerd.

27. Voor het laden van vriesdrogers is een geschikte schone/ingeperkte ruimte vereist.

Het uitladen van vriesdrogers contamineert de directe omgeving. Daarom dient, voor vriesdrogers met enkele uitgang, de schone ruimte te worden gedecontamineerd voordat een nieuwe fabricagepartij wordt binnengebracht in de ruimte, tenzij deze dezelfde organismen bevat; vriesdrogers met dubbele deur dienen te worden gesteriliseerd na elke cyclus, tenzij deze worden geopend in een schone ruimte.

Sterilisatie van vriesdrogers dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met punt 24. In het geval van campagnewerkzaamheden, dienen zij ten minste na elke campagne te worden gesteriliseerd.

## **Dieren en dierenverblijven**

28. De algemene voorschriften inzake de verblijven, de verzorging en quarantaine van dieren zijn vastgelegd in Richtlijn 86/609/EEG.<sup>3</sup>

29. Dierenverblijven dienen te worden gescheiden van de andere productiegebouwen en

<sup>3</sup> Richtlijn 2003/65/EG van het Europees Parlement en de Raad van 22 juli 2003 tot wijziging van Richtlijn 86/609/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 230 van 16.09.2003, blz. 32-33)

gepast ontworpen.

30. De gezondheidstoestand van de voor productie gebruikte dieren dient te worden gedefinieerd, gecontroleerd en geprotocolleerd. Sommige dieren dienen te worden behandeld overeenkomstig de bepalingen van specifieke monografieën (bv. Specifiek Pathogeen-vrije dieren).
31. De dieren, de biologische agentia, en de uitgevoerde onderzoeken dienen in een identificatiesysteem te worden opgenomen teneinde elk risico van verwarring te voorkomen en om alle mogelijke gevaren te beheersen.

## **Desinfectie – Afvoer van afval**

32. Desinfectie en/of de afvoer van afval en afvalwater kan bij de fabricage van immunologische producten van bijzonder belang zijn. Derhalve dient er zorgvuldig aandacht te worden geschonken aan procedures en apparatuur ter vermindering van milieubesmetting, alsmede aan de validatie of kwalificatie ervan.

## **Productie**

33. Vanwege de grote verscheidenheid aan producten, het vaak grote aantal stappen bij de fabricage van immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en de aard van de biologische processen, dient er bijzondere aandacht te worden besteed aan de naleving van de gevalideerde werkprocedures, de continue bewaking van de productie in alle stadia en de in-proces controles.

Bovendien dient er bijzondere aandacht te worden geschonken aan de grondstoffen, de media en het gebruik van een zaailotsysteem.

## **Grondstoffen**

34. De geschiktheid van grondstoffen dient duidelijk te worden gedefinieerd in schriftelijke specificaties. Deze dienen details te bevatten over de leverancier, de fabricagemethode, de geografische herkomst en de diersoort waaruit het materiaal is bereid. De controles die moeten worden uitgevoerd op de grondstoffen dienen er eveneens in te worden opgenomen. Microbiologische controles zijn hierbij van bijzonder belang.
35. De resultaten van de testen op grondstoffen dienen in overeenstemming te zijn met de specificaties. Wanneer de testen veel tijd in beslag nemen (bv. eieren van SPV dieren) kan het noodzakelijk zijn om grondstoffen te verwerken vóór de resultaten van de analytische controles beschikbaar zijn. In dergelijke gevallen, is de vrijgave van een eindproduct afhankelijk van de bevredigende resultaten van de testen op de grondstoffen.
36. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de kennis van het kwaliteitsborgingssysteem van de leverancier bij de beoordeling van de geschiktheid van uitgangsmateriaal en de omvang van de vereiste kwaliteitscontroletesten.
37. Waar mogelijk, is hitte de voorkeursmethode voor het steriliseren van grondstoffen. Indien nodig, kunnen andere gevalideerde methoden, zoals bestraling, worden gebruikt.

### *Media*

38. Het vermogen van media om de gewenste groei mogelijk te maken dient vooraf naar behoren te worden gevalideerd.
39. Media dienen bij voorkeur in situ of in-line te worden gesteriliseerd. Hitte is de voorkeursmethode. Gassen, media, zuren, basen, ontschuimingsmiddelen en andere in

steriele biogeneratoren te brengen materialen dienen zelf steriel te zijn.

#### *Zaailot en celbanksysteem*

40. Ter voorkoming van ongewenste drift van eigenschappen die kunnen voortvloeien uit herhaalde sub-kweken of meerdere generaties, dient de productie van uit microbiële, cel- of weefselcultuur, of voortplanting in embryo's en dieren verkregen immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, op een van zaailot- of celbanksysteem te zijn gebaseerd.
41. Het aantal generaties (verdubbelingen, passages) tussen het zaailot of celbank en het eindproduct dient in overeenstemming te zijn met het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen.
42. Zaailoten en celbanken dienen voldoende gekarakteriseerd te zijn en getest op contaminanten te zijn onderzocht. Aanvaardingscriteria voor nieuwe zaailoten dienen te worden opgesteld. Zaailoten en celbanken dienen zodanig te worden gevormd en gebruikt dat het risico op contaminatie, of elke andere wijziging, tot een minimum wordt beperkt. Tijdens het samenstellen van het zaailot en de celbank, mag geen ander levend of besmettelijk materiaal (bv. virus of cellijnen) tegelijkertijd in dezelfde ruimte of door dezelfde persoon worden behandeld.
43. Het samenstellen van het zaailot en de celbank dient te worden uitgevoerd in een daarvoor geschikte omgeving om het zaailot en de celbank te beschermen en, indien van toepassing, het personeel dat er mee omgaat alsmede de buitenomgeving.
44. De herkomst, de vorm en de opslagomstandigheden van zaailotmateriaal dient volledig te worden omschreven. Het bewijs van de stabiliteit en het herstel van de zaailoten en cellen dient te worden geleverd. Opslagcontainers dienen hermetisch gesloten te zijn, duidelijk geëtiketteerd en opgeslagen bij een gepaste temperatuur. De opslagomstandigheden dienen naar behoren te worden gecontroleerd. Een inventaris dient te worden bijgehouden en elke container dient te worden verantwoord.
45. Alleen gemachtigd personeel dient te worden toegestaan om het materiaal te behandelen en deze behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een verantwoordelijke persoon. Verschillende zaailoten of celbanken dienen op zodanige wijze te worden opgeslagen dat verwarring of kruiscontaminatie-fouten worden vermeden. Het is wenselijk om de zaailoten en celbanken op te splitsen en om de opgesplitste gedeelten op verschillende plaatsen op te slaan om het risico van algeheel verlies te verminderen.

#### *Operationele beginselen*

46. Druppel- en schuimvorming dient te worden vermeden of tot een minimum te worden beperkt tijdens de fabricageprocessen. Centrifugeer- en mengprocedures die kunnen aanleiding geven tot druppelvorming dienen in geschikte ingeperkte of schone/ingeperkte ruimtes te worden uitgevoerd teneinde de overdracht van levende organismen te voorkomen.
47. Accidenteel gemorst materiaal, in het bijzonder levende organismen, dient snel en veilig te worden opgeruimd. Gevalideerde decontaminatiemaatregelen dienen beschikbaar te zijn voor elk organisme. Wanneer het om verschillende stammen van één bacteriesoort of om zeer gelijksoortige virussen gaat, dient het proces voor slechts één van hen te worden gevalideerd, tenzij er reden is om aan te nemen dat de resistentie tegen het desbetreffende agens/agentia in belangrijke mate kan variëren.
48. Handelingen waarbij de materialen zoals steriele media, kweken of product worden overgebracht, dienen, indien mogelijk, in voorgesteriliseerde gesloten systemen te worden uitgevoerd. Indien dit niet mogelijk is, dient het overbrengen door een laminaire luchtstroom op de werkplek te worden afgeschermd.
49. Toevoeging van media of kweken aan biogeneratoren en andere vaten, dient te worden uitgevoerd onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden, om ervoor te zorgen dat er geen contaminatie wordt geïntroduceerd. Er dient voor te worden gezorgd dat vaten

correct worden aangesloten wanneer toevoeging van kweken plaatsvindt.

50. Indien noodzakelijk, bijvoorbeeld wanneer zich twee of meer fermentoren binnen één ruimte bevinden, dienen bemonsterings- en inlaatopeningen en aansluitstukken (na connectie, vóór de toevoer van het product, en weer vóór de ontkoppeling ervan ) te worden gesteriliseerd met stoom. Onder andere omstandigheden kan chemische desinfectie van de openingen en bescherming van de verbindingen door een laminaire luchtstroom worden aanvaard.
51. De apparatuur, het glaswerk, de buitenoppervlakken van de productcontainers en ander soortgelijke materialen dienen via een gevalideerde methode (zie punt 47) te worden gedesinfecteerd alvorens vanuit een ingeperkte ruimte te worden overgebracht. Partijdocumentatie kan een bijzonder probleem vormen. Slechts het absolute minimum dat vereist is om handelingen toe te staan volgens GMP normen dient in de ruimte binnen en naar buiten gebracht te worden. Indien duidelijk gecontamineerd, zoals door morsen of aerosolen, of indien het desbetreffende organisme een exoot is, dient het papierwerk op passende wijze te worden gedesinfecteerd via een doorgang voor apparatuur, of dient de informatie te worden doorgegeven door middel van fotokopie of fax.
52. Vloeibare of vaste afvalstoffen, zoals overblijfselen na de oogst van eieren, kweekflessen voor eenmalige gebruik, ongewenste kweken of biologische agentia, worden het best vóór de transfer vanuit een ingeperkte ruimte gesteriliseerd of gedesinfecteerd. In sommige gevallen echter kunnen alternatieven zoals hermetisch gesloten containers of pijpleidingen voor dit doel geschikt zijn.
53. Voorwerpen en materialen, met inbegrip van documentatie, die een productieruimte binnengebracht worden, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd om te verzekeren dat alleen voorwerpen en materialen betrokken bij de productie worden geïntroduceerd. Er dient een systeem te zijn dat waarborgt dat voorwerpen en materialen die een ruimte worden binnengebracht worden gereconcilieerd met deze die de ruimte verlaten zodat er geen ophoping van materialen binnen de ruimte plaatsvindt.
54. Hittebestendige voorwerpen en materialen die een schone ruimte of een schone/ingeperkte ruimte worden binnen gebracht, dienen dit te doen door middel van een dubbele deur autoclaaf of heteluchtkamer. Niet-hittebestendige voorwerpen en materialen dienen binnen te worden gebracht via een luchtsluis met wederzijds vergrendelbare deuren waar zij worden gedesinfecteerd. Het elders steriliseren van voorwerpen en materialen is aanvaardbaar, mits zij dubbel worden verpakt en via een luchtsluis binnen gebracht worden, na het nemen van de passende voorzorgsmaatregelen.
55. Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om contaminatie of verwarring tijdens de incubatie te vermijden. Er dient een procedure voor reiniging en desinfectie van incubatoren te zijn. Containers in incubatoren dienen zorgvuldig en duidelijk te worden geëtiketteerd.
56. Met uitzondering van meng- en daaropvolgende afvulhandelingen (of wanneer geheel gesloten systemen worden gebruikt) mag ten allen tijde slechts één levend biologisch agens worden behandeld binnen een productieruimte op een bepaald tijdstip. Productieruimtes dienen tussen de behandeling van verschillende levende biologische agentia doeltreffend te worden gedesinfecteerd.
57. De producten dienen te worden geïnactiverend door toevoeging van een inactiverend middel, onder voortdurend goed roeren. Het mengsel dient dan te worden overgebracht naar een tweede steriel vat, tenzij afmetingen en de vorm zodanig zijn dat deze gemakkelijk kan worden omgekeerd en geschud zodat het gehele binnen-oppervlak met het mengsel van de eindkweek en het inactiverende middel wordt bevochtigd.
58. Vaten die geïnactiverde producten bevatten mogen worden geopend of bemonsterd in ruimtes die levende biologische agentia bevatten. Elke daaropvolgende behandeling van geïnactiverde producten dient in reine ruimtes van klasse A-B of in gesloten specifiek voor geïnactiverde producten bestemde apparatuur plaats te vinden.
59. Er dient nauwgezet aandacht te worden besteed aan de validatie van methoden voor



de sterilisatie, desinfectie, virus verwijdering en inactivering.

60. Het afvullen dient zo snel mogelijk na productie te worden uitgevoerd. Vóór het afvullen dienen containers voor bulkproduct hermetische gesloten, op gepaste wijze geëtiketteerd en opgeslagen te worden bij de hiervoor gespecificeerde temperatuur.
61. Er dient een systeem te zijn dat de ongeschonden toestand en sluiting van de containers na het afvullen verzekert.
62. Het capsuleren van flacons met levende biologische agentia dient op zodanige wijze te worden uitgevoerd dat het gewaarborgd is dat contaminatie van andere producten of ontsnapping van de levende agentia naar andere ruimtes of de buitenomgeving niet plaats kan vinden.
63. Er kan om verschillende redenen een vertraging zijn tussen het afvullen van de eindcontainers en hun etikettering en verpakking. Er dienen procedures te worden vastgesteld voor de opslag van niet-geëtiketteerde containers, teneinde verwarring te voorkomen en goede opslagomstandigheden te verzekeren. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de opslag van niet-hittebestendige of lichtgevoelige producten. De opslagtemperaturen dienen te worden gespecificeerd.
64. Voor elk stadium van de productie, dient de opbrengst van het product overeen te stemmen met deze verwacht in dat proces. Significante verschillen dienen te worden onderzocht.

## **Kwaliteitscontrole**

65. In-procescontroles spelen een bijzonder belangrijke rol in het waarborgen van de consistentie van de kwaliteit van biologische geneesmiddelen. Deze controles, die van cruciaal belang zijn voor de kwaliteit (bv. verwijdering van virussen), doch die niet kunnen worden uitgevoerd op het eindproduct, dienen te worden uitgevoerd tijdens een gepast stadium van de productie.
66. Het kan noodzakelijk zijn om een voldoende hoeveelheid monsters van tussenproducten te bewaren en onder geschikte opslagomstandigheden, om herhaling of bevestiging van de controle van een partij mogelijk te maken.
67. Er kan een vereiste zijn voor de continue opvolging van gegevens tijdens een productieproces, bijvoorbeeld opvolging van fysische parameters tijdens fermentatie.
68. Het continu kweken van biologische producten is een gebruikelijke praktijk en bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de eisen inzake kwaliteitscontrole die voortvloeien uit deze productiemethode.