

PLANT DESIGN AND QUALITY CONTROL OF IMMUNOBIOLICALS

Isaias Raw and Hisako Gondo Higashi

Instituto Butantan, Cx. Postal, 05503-000, S.Paulo, Brazil

In 1985 the Ministry of Health installed a national control laboratory in Rio de Janeiro, that among its function was to control all immunobiologicals, either produced in the country or imported. The immediate impact was the recognition that many immunobiologicals produced in Brazil by private as well as by official institutions, and even some imported vaccines, did not meet requirements, and some were totally inactive. This observation was the basis for the launching of a self-sufficiency plant for the production of immunobiologicals, and the Ministry started to provide official laboratories with funds to update and enlarge their production facilities.

Instituto Butantan, that was producing anti-venoms, anti-toxins and a variety of vaccines since the beginning of the century was the first to recognize that to achieve proper quality and consistency, it needed to redevelop its technology and production facilities. The first initiative was the establishment of the Center of Biotechnology, with proper lab bench and scale up facilities, to redesign processes and plants.

The first of such plants, constructed in 1985, was for the production of hyperimmune sera to neutralize animal

venoms (snakes, spiders and scorpions) bacterial toxin (tetanus, diphtheria, botulinism) and rabies virus. Blood collected from horses in bags, has its plasma transferred to a totally, self-contained, semi automated plant, were all steps for the preparation and purification of F(ab)2 is processed without ever being manipulated or exposed. This plant planned for the production of 600,000 vials/year has reached its peak and is being enlarged, while additional column chromatography steps are being introduced to eliminate part of the inactive immunoglobulins. This combined with much higher titles of the plasma (by changes in the immunization process) will allow for substantial reduction of horse protein being administered.

The sera plant was the first production plant designed by the Institute, and all equipment other than the plate centrifuge for continuous separation of supernatant and precipitate, is completely produced in Brazil. The system is prepared to be computer controlled in the near future.

In 1991 this system of self contained plants, that guarantees both the quality of the product and the safety of operators, was extended to tetanus anatoxin.

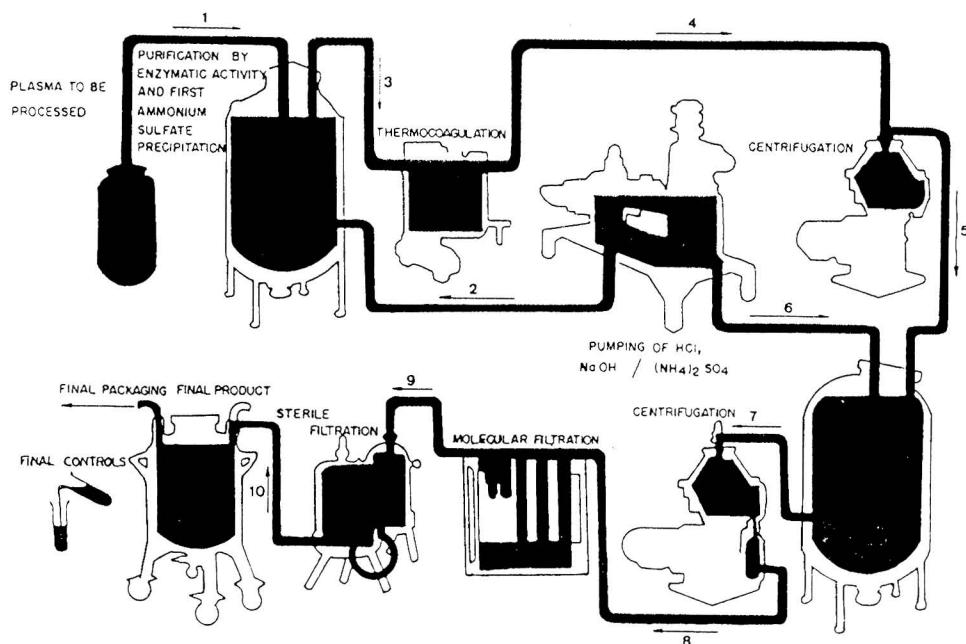


Fig 1 Serum production plant

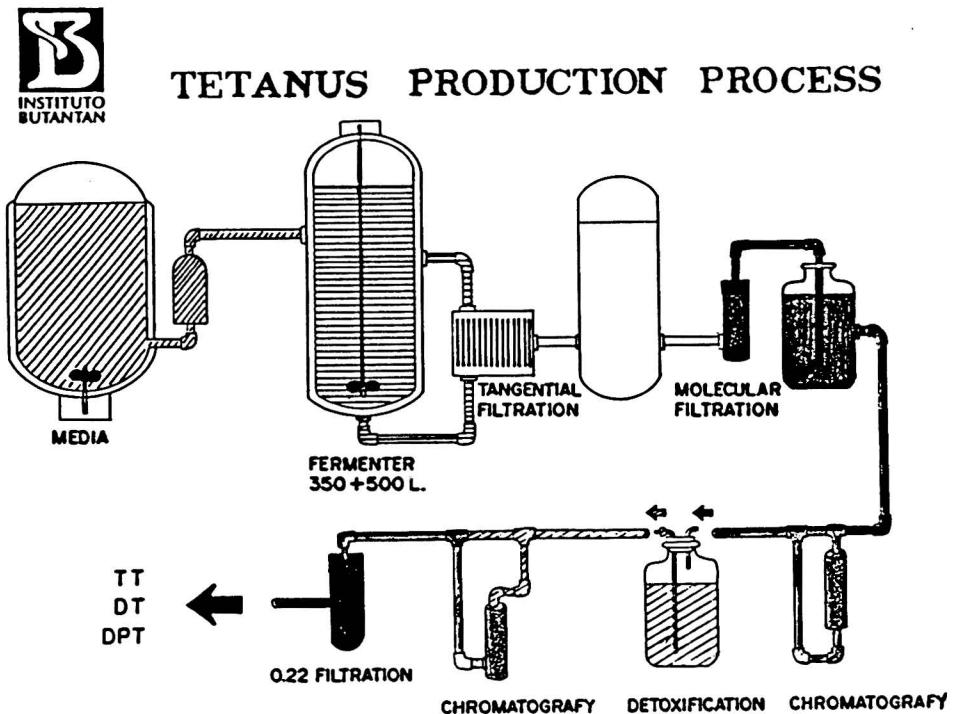


Fig 2 Schematics of tetanus toxin production

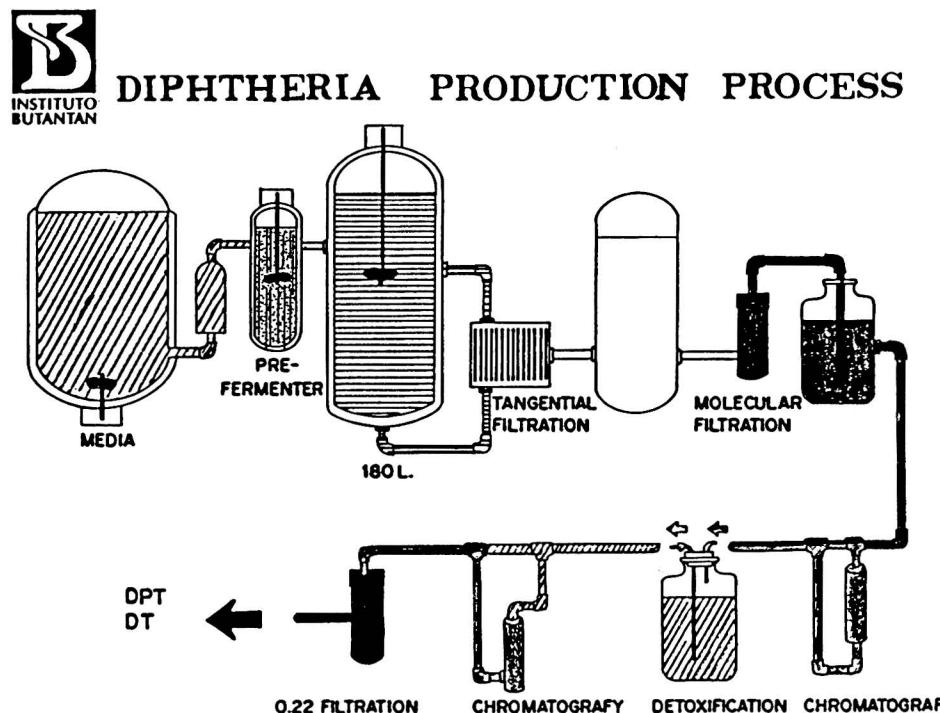


Fig 3 Schematics of diphtheria toxin production

PERTUSSIS PRODUCTION PROCESS

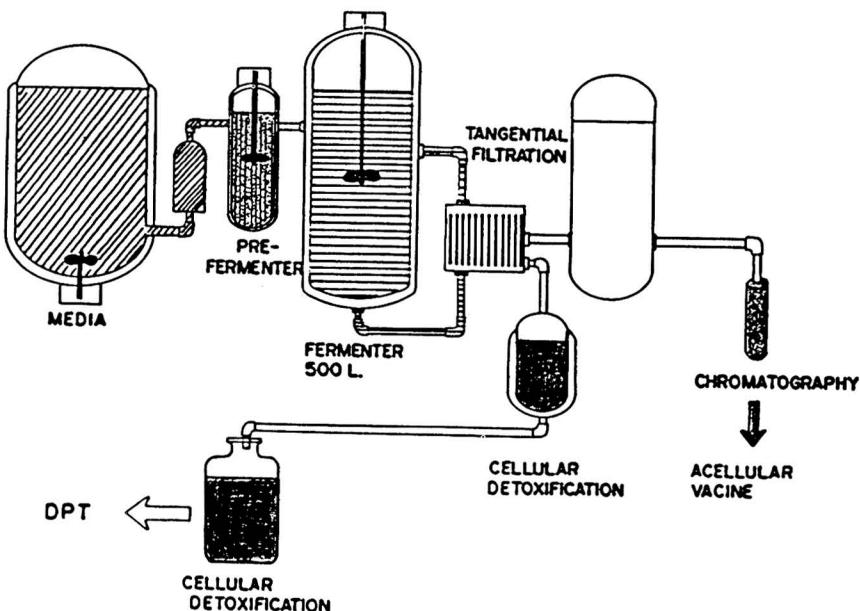


Fig 4 Schematics of pertussis vaccines production plant.

The 300 liter fermenter was interlinked with the media preparation tank and its outlet with a tangential filtration system that removes bacterial cells. Its filtrate transferred to a molecular filtration system, that in a single operation produces anatoxin with at least 1,500 Lf/mg of detoxified protein. Today the system contains two fermenters (300 and 500 liters) and is expected to produce 80 million doses per year. A much smaller facility is in the final process of completion that will produce botulinic toxin for the sera production, therapeutic use and for veterinary vaccines.

A similar plant was built for diphtheria anatoxin production. Its present fermentation facility, of 250 liters will receive a second 500 liter fermenters by the end of this year and is expected to produce 80 million doses per year.

In 1993 the third plant was constructed, this time for the production of pertussis vaccine. Special tangential filtration allows for the proper isolation of the bacterial cells without loss of the outer membrane and its

proteins. Supernantant is collected and will be utilized for the production of a cellular pertussis toxin. This system with a 500 liter fermenter (with 10 and 100 liter preferments) permits the production of 40 million doses of cellular vaccine per year and another 4 million doses of acellular vaccine that is expected to be used by children with special neurological risks.

The new fermenters for pertussis and diphtheria are computer controlled. The other steps will be included in the computer controls with 1994 providing a complete, objective record of each operation.

All our products today undergo a process control by the production laboratory, an independent control by a laboratory that is under the general director and by the National Control Laboratory. Our experience is that one cannot guarantee the quality and consistence of the product unless the processing system is enclosed and controlled to be as much as possible free of operators mistakes. This requires proper design of production plant and naturally more skilled operators.

LAS BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO (BPL)

Pilar Bermejo Mezquita

Jefe de la Unidad de Garantía de Calidad, Laboratorio Dr. J. Sabater Tobella, Barcelona España

El término de las buenas prácticas de laboratorio ha sido definido por la OCDE como:

"Las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se refieren a las formas de organización y a las condiciones en las que los estudios de laboratorio, se conciben, realizan, controlan, registran e informan".

Estos principios, prescriben unas buenas prácticas para la realización de estudios experimentales no clínicos (realizados en laboratorios privados o públicos), de forma que el cumplimiento de estos principios, asegure la calidad e integridad de todos los datos que se han originado en la realización de dicho estudio.

El objetivo principal de estos reglamentos es el de demostrar que los datos de un ensayo son fidedignos y que éste puede ser reproducido con exactitud a partir de ellos.

Cuando se valoran los productos químicos, los datos de los ensayos deben de ser fiables científicamente y de la mejor calidad posible.

Los principios de las BPL no describen la ciencia o el cómo valorar la seguridad de unos productos, ni obligan a realizar unos planes de estudio concretos o unos procedimientos normalizados de trabajo; mucho mejor todavía, establecen aquellas prácticas y procedimientos de laboratorio, esenciales para la recogida y documentación apropiada de todos los datos que se originan en un estudio. En consecuencia, contienen secciones que abarcan todas las facetas que puedan originarse sobre cualquier actividad o trabajo en un laboratorio.

Debido a que cada país establece sus propios reglamentos para la valoración de la seguridad de las sustancias químicas, en muchos casos los fabricantes se encuentran con que tienen que repetir los ensayos para satisfacer el mismo objetivo en todos ellos; por ello, para evitar la duplicidad innecesaria del trabajo, la OCDE, ha desarrollado una serie de pautas para la realización de las distintas pruebas, que están lo suficientemente bien definidas y permiten que en un ensayo sea realizado de forma similar en distintos países y se obtengan unos resultados que son completamente aceptables por los distintos organismos reguladores.

Estas líneas directrices, reúnen los métodos utilizados hoy en día, ilustran los conocimientos científicos actuales en los campos que se consideran e incluyen también unos principios sobre las buenas prácticas de laboratorio.

Seguir estas directrices es la forma más segura de obtener una aceptación a nivel internacional de los datos generados en un estudio, es decir, mediante la producción de datos de los ensayos conformes a los conocimientos científicos actuales y a unos buenos procedimientos de gestión.

Estos principios deben aplicarse en la valoración de las sustancias químicas, cuando se quieran obtener unos datos referentes a sus propiedades y a su inocuidad frente a la salud humana y al medio ambiente. Entre ellos se incluyen los siguientes ensayos:

- propiedades físico-químicas
- estudios toxicológicos destinados a evaluar los efectos sobre la salud humana (a corto y a largo plazo)
- estudios ecológicos destinados a evaluar los efectos sobre el medio ambiente (a corto y a largo plazo)
- estudios ecológicos destinados a evaluar el futuro de un producto químico en el medio ambiente (transporte, biodegradación y bioacumulación).

Los cuatro elementos principales de las BPL definidos por la OCSDE son los siguientes:

- 1.- Responsabilidades de dirección
- 2.- Un programa de garantía de calidad, interno e independiente
- 3.- Las instalaciones y
- 4.- La documentación.

Para aplicar las BPL, es necesario que dirección tome una determinación firme y la transmita a todo el personal del laboratorio. Las buenas prácticas de laboratorio son un instrumento de gestión.

La garantía de calidad es una actividad supervisora, que debe ser ejecutada por dirección. El objetivo principal de esta unidad, es el de asegurar a dirección, que todos los estudios realizados en el laboratorio, han sido realizados según los principios de las BPL.

Esto implica, por una parte, seguir los procedimientos de control de la calidad utilizados por los técnicos que realizan los trabajos en el laboratorio, y por otra parte, controlar los estudios en curso, evaluar las cualificaciones del personal técnico y redactar los procedimientos normalizados de trabajo (PNT).

Los informes realizados por la unidad de garantía de calidad, deben identificar los problemas que se han encontrado en el curso de un estudio, e indicarán en todo caso, las medidas correctoras que son necesarias.

En cuanto a las instalaciones en los principios de las BPL, se tratan las condiciones mínimas con las que se pueden desarrollar un estudio determinado. En este apartado se incluyen, los locales, el equipo, los instrumentos, el material, las sustancias a ensayar y de referencia y los sistemas de ensayo.

La documentación es un tema esencial en las BPL. La naturaleza y el tipo de documentación de un laboratorio reflejan los sistemas de gestión y de organización de las instalaciones. En este punto es necesario recopilar la siguiente información:

- Expedientes personales
- Procedimientos normalizados de trabajo (PNT): éstos describen la forma de realizar

algunos ensayos o trabajos de tipo corriente en el laboratorio, cuyo detalle no figura en los planes de estudio o protocolos de trabajo, o en las líneas directrices para los ensayos.

- El plan de estudio o protocolo de trabajo: documento fundamental que implica a todos los ensayos, debe realizarse antes del inicio de un trabajo y en él se enumerarán los PNT, suministradores, instalaciones disponibles, animales de experimentación, equipo a utilizar, y todos los demás puntos necesarios para el desarrollo del estudio.

- Forma de recogida de los datos originales: que son el conjunto de todos los datos y observaciones realizadas.

- Informe final: en los principios se definen unas orientaciones sobre los que conviene incluir en el informe final y apuntan que todos los investigadores principales que han intervenido en el estudio, deben revisar el informe y aprobarlo con su firma.