

Biotekniikan avulla tuotettujen lääkkeiden teollista
valmistusta koskeva lainsäädäntö Suomessa

Biotekniikan pro gradu –tutkielma
Jyväskylän yliopisto
Bio- ja ympäristötieteiden laitos
Kevät 2004
Antti Petteri Välimaa

JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiedekunta: Matemaattis-luonnontieteellinen	Laitos: Bio- ja ympäristötieteiden laitos
Laatija: Antti Petteri Välimaa	Tarkastajat: Professori Christian Oker-Blom Professori Liisa Turakka
Työn nimi suomeksi: Biotekniikan avulla tuotettujen lääkkeiden teollista valmistusta koskeva lainsäädäntö Suomessa Työn nimi englanniksi: Legislation concerning industrial production of pharmaceuticals using biotechnology in Finland	
Oppiaine: Biotekniikka	Työn laji: Pro gradu –tutkielma
Aika: Kevät 2004	Sivumäärä: 60
Tiivistelmä: <p>Biotekniikkaa on yhä enenevässä määrin alettu käyttää teollisessa lääkkeiden valmistuksessa. Koska suurin osa bioteknisessä lääketuotannossa käytettävistä tuotantosoluista on geneettisesti muunnettuja, on geenitekniikka tullut mukaan lääkkeiden valmistukseen. Näin ollen lääkkeiden valmistusta koskevan lainsäädännön lisäksi biotekniikkaa käytettäessä tulee noudattaa myös geenitekniikkaa koskevaa lainsäädäntöä.</p> <p>Pro gradu –tutkielman tarkoituksena on selvittää, mitä lainsäädännöllisiä asioita biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teollisessa valmistuksessa tulee ottaa huomioon Suomessa. Tutkielman tarkoituksena on myös selvittää, onko lainsäädännössä tai hyvien tuotantotapojen oppaissa päällekkäisyyksiä tai epäselvyyksiä sekä millaisesta näkökulmasta ne lähestyvät lääkkeiden valmistusta. Tärkeänä päämääränä oli myös kirjoittaa työ oppaan muotoon, jotta sitä voisi käyttää eräänlaisena käsikirjana.</p> <p>Pro gradu –tutkielma tehtiin käymällä läpi lainsäädäntöä ja hyvien tuotantotapojen oppaita sekä kokoamalla niistä työn aihepiiriin kuuluvat asiat. Tiedot luokiteltiin aihepiireittäin ja tietoja vertailtiin keskenään. Edellä mainitun aineiston lisäksi apuna käytettiin muutamaa perusteosta ja lääkkeiden valmistusta valvovien elimien kotisivuja.</p> <p>Lainsäädännöllä ja hyvien tuotantotapojen oppailla havaittiin olevan erilaiset lähestymistavat lääkkeiden valmistusta kohtaan. Tästä huolimatta niiden yhtenäisenä päämääränä huomattiin olevan ihmisten suojeleminen. Päällekkäisyyksiä aineistossa ei havaittu, tosin lainsäädännössä oli muutamia epä johdonmukaisuuksia. Hyvien tuotantotapojen oppaiden havaittiin käsittelevän melko lailla samoja aiheita. Tätä ei voitu kuitenkaan pitää päällekkäisyytenä, koska ne käsittelevät valmistusta eri näkökulmista Lääkelainsäädännössä tapahtuvien jatkuvien muutosten vuoksi tässäkin lopputyössä voi olla jo vanhentunutta tietoa.</p>	
Avainsanat: biotekniikka, lääkkeiden valmistus, lääkelainsäädäntö, geenitekniikkalainsäädäntö, GMP, hyvät tuotantotavat	
Säilytyspaikka: Jyväskylän yliopiston bio- ja ympäristötieteiden laitoksen kirjasto	
Muita tietoja:	

UNIVERSITY OF JYVÄSKYLÄ

Faculty: Faculty of Mathematics and Science	Department: Biological and Environmental Sciences
Author: Antti Petteri Välimaa	Supervisors: Professor Christian Oker-Blom Professor Liisa Turakka
English title: Legislation concerning industrial production of pharmaceuticals using biotechnology in Finland Finnish title: Biotekniikan avulla tuotettujen lääkkeiden teollista valmistusta koskeva lainsäädäntö Suomessa	
Division: Biotechnology	Degree: Masters Thesis
Time: Spring 2004	Number of Pages: 60
Abstract: <p>Biotechnology is becoming more and more used in the pharmaceutical industry. The use of biotechnology introduces also genetics to the production of pharmaceuticals, because most of the cells or organisms used in the production are genetically modified. Thus in addition to pharmaceutical legislation one has to follow also the genetic legislation.</p> <p>The objective of this masters thesis was to clarify what legislation one has to consider while producing pharmaceuticals in an industrial scale with the help of biotechnology in Finland. Another objective was to find out if there were any overlaps or other ambiguities in the legislation and the good manufacturing practice guides and what point of view do they have towards production of pharmaceuticals. One important objective was also to write this thesis in a form of a guide so it could be used as a handbook.</p> <p>The making of the master thesis was conducted by going through legislation and good manufacturing practice guides and gathering facts, which conformed to the topic of this thesis. The gathered information was categorized under different themes and compared with each other. A couple of major works and the internet-sites of the instances that supervise the manufacturing of pharmaceuticals were used for additional information.</p> <p>The legislation and the good manufacturing practice guides were found to have differing viewpoints towards manufacturing of pharmaceuticals. Despite their differing viewpoints their aim was never the less to protect humans. No overlaps were found in the material only a few ambiguities. The two good manufacturing practice guides were found to cover the same things. These were not considered to be overlaps because the guides have different viewpoints towards manufacturing. Because changes in pharmaceutical legislation occur often some of the information given in this thesis may be out of date.</p>	
Key words: biotechnology, manufacturing of pharmaceuticals, pharmaceutical legislation, genetic legislation, GMP	
Place of Preservation: The library of the Biological and Environmental Sciences Department of the University of Jyväskylä.	
Additional information:	

1. Johdanto	1
2. Menetelmät ja kirjallisuus	3
3. Lainsäädäntö, määräykset ja ohjeistot.....	5
3.1 <i>Geenitekniikkalainsäädäntö</i>	5
3.2 <i>Läkelaki ja –asetus</i>	7
3.3 <i>Laki ja asetus lääkelaitoksesta</i>	7
3.4 <i>Läkelaitoksen antama määräys lääkkeiden hyvistä tuotantotavoista</i>	8
3.5 <i>Hyvien tuotantotapojen oppaat</i>	8
PIC/S Guide for active pharmaceutical ingredients.....	8
Euroopan yhteisöjen komission julkaisema hyvien tuotantotapojen opas.....	10
4. Tuotteet, organismit ja solupankit.....	12
4.1 <i>Tuotteet</i>	12
4.2 <i>Organismit</i>	14
4.3 <i>Solupankit</i>	18
5. Valmistus	20
5.1 <i>Geenitekniikkalaki ja –asetus</i>	20
5.2 <i>Läkelaki ja -asetus</i>	22
5.3 <i>Hyvien tuotantotapojen oppaat</i>	23
Materiaalin hallinta	23
Tuotanto	24
Varastointi ja muita asioita	27
6. Valmistukseen olennaisesti liittyvät seikat	28
6.1 <i>Henkilökunta</i>	28
Yleistä	28
Johtoporras ja vastuuhenkilöt.....	29
6.2 <i>Tilat ja laitteet</i>	32
Yleistä	32
Tilat	35
Laitteet	37
6.3 <i>Dokumentointi ja ilmoittaminen</i>	38
Dokumentointi	38
Ilmoittaminen	42
6.4 <i>Valvovat elimet ja laadun valvonta</i>	44
Valvovat elimet	44
Laadunhallinta, -varmennus ja -valvonta.....	49
7. Pohdinta ja tulevaisuuden näkymät.....	51
Lähteet.....	54

1. Johdanto

Tämän pro gradu –tutkielman tarkoituksena on perehdyttää biotekniikan avulla tuotettujen lääkkeiden teollista valmistusta koskevaan lainsäädäntöön Suomessa. Aiheen valitsemiseen vaikutti suuresti henkilökohtainen kiinnostukseni lainsäädäntöä kohtaan ja halu oppia tuntemaan sitä paremmin.

Biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden valmistus tuli osaksi lääketieteellisuutta 1980-luvulla (FP 2001: 32). Se eroaa monella tavalla perinteisestä kemiallisten prosessien avulla tuotettujen lääkkeiden valmistuksesta. Merkittävin ero lienee, että bioteknisessä lääkkeiden valmistuksessa käytetään apuna eläviä organismeja tai soluja. Useimmiten näitä organismeja tai soluja on muokattu geenitekniikan avulla (Walsh 1998: 94), mikä lisää eroa perinteisiin menetelmiin.

Biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teollisessa valmistuksessa soluja tai organismeja kasvatetaan fermentorissa, jossa ne tuottavat haluttua lääkeproteiinia tai muuta lääkkeenä käytettävää ainetta. Tämä proteiini tai haluttu aine korjataan kasvatuksen jälkeen talteen, puhdistetaan ja muokataan haluttuun annostelumuotoon. (Walsh 1998: 105-115.)

Lähtökohtana tutkielmalle oli halu ottaa selvää, mitä erilaisia lainsäädännöllisiä asioita tulee ottaa huomioon biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teollisessa valmistuksessa Suomessa. Työssä haluttiin myös selvittää, millainen näkökulma näillä eri lainsäädännöillä ja oppailla on lääkkeiden valmistusta kohtaan. Lisäksi tarkkailtiin lainsäädännössä ja hyvien tuotantotapojen oppaissa olevia mahdollisia päällekkäisyyksiä ja epäselvyyksiä. Yhtenä tärkeänä tavoitteena oli kirjoittaa tutkielma oppaan muotoon, jotta se voisi toimia eräänlaisen käsikirjana.

Tutkielmassa tarkastellaan Suomen ja Euroopan unionin lääkkeiden valmistukseen liittyvää lainsäädäntöä ja määräyksiä. Koska valmistuksessa käytetään geenitekniikan avulla muunnettuja soluja tai organismeja, käydään työssä läpi myös Suomen geenitekniikkalainsäädäntöä. Suomen lääkelainsäädäntö velvoittaa lääkkeiden valmistajia noudattamaan hyviä tuotantotapoja, joten niitäkin käydään läpi. Lisäksi

tutkielmassa otetaan huomioon säädösten noudattamista valvovat tahot eli geenitekniikkalakiä valvova geenitekniikkalautakunta ja lääkkeitä koskevan lainsäädännön noudattamista valvova Lääkelaitos. Suomessa sijaitsevien laitosten lisäksi työssä käsitellään biotekniikan avulla tapahtuvaa lääkkeiden valmistusta valvovaa Euroopan lääkearviointivirastoa eli EMEA:a. Tutkimuslääkkeiden valmistusta työssä ei käsitellä, vaikka siinäkin vaaditaan hyvien tuotantotapojen noudattamista.

Johdannon jälkeisessä toisessa luvussa käydään läpi työn tekemisessä käytettyjä menetelmiä sekä kirjallisuutta. Lainsäädäntöä ja hyvien tuotantotapojen oppaita käydään yleisesti läpi tutkielman kolmannessa luvussa. Neljännessä luvussa keskitytään tuotteisiin, tuotannossa käytettäviin organismeihin ja solupankkeihin. Itse tuotantoa käsitellään luvussa viisi. Kuudes luku on puolestaan omistettu tuotantoon olennaisesti liittyvien seikkojen kuten tilojen ja laitteiden, henkilökunnan, dokumentoinnin ja ilmoittamisen sekä valvovien tahojen ja laadunvalvonnallisten seikkojen läpikäymiseen. Seitsemännessä luvussa annetaan lopulliset päätelmät ja kerrotaan tulevaisuuden näkymistä.

2. Menetelmät ja kirjallisuus

Tässä luvussa käydään läpi käytettyä aineistoa sekä menetelmiä.

Suurimman osan työssä käyttämästäni aineistosta olen saanut internetistä. Geenitekniikkaa ja lääkkeiden valmistusta koskeva Suomen lainsäädäntö löytyi internetissä olevasta lakitietopankista <http://www.finlex.fi>. Lääkelaitoksen kotisivuilta [www.laakelaitos.fi] löytyi puolestaan määräys 12/2002 (MLHT), jossa määrätään lääkkeiden valmistuksessa käytettävistä hyvistä tuotantotavoista. Tämän määräyksen avulla pääsin käsiksi sekä PIC/S:n (PE 007-1) että Euroopan yhteisöjen komission (GM) julkaisemaan hyvien tuotantotapojen ohjeistoihin. Lisätietoa PIC/S-järjestelmästä löytyi PIC/S:n kotisivuilta (PIC INT). EY:n oppaan ja Professori Liisa Turakan henkilökohtaisen tiedonantoon (Turakka 2004) perustuen tutkielmassa otettiin huomioon myös tiettyjä EU:n direktiivejä, jotka löytyivät Euroopan Unionin lakitietopankista [<http://europa.eu.int/eurlax>], ja Euroopan lääkearviointiviraston kotisivut [<http://emea.eu.int>].

Internetin lisäksi käytin apunani kahta lääkkeiden valmistuksen ja geenitekniikan perusteesta. Toinen näistä on biolääkkeiden valmistusta käsittelevä kirja ”Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology” (Walsh 1998), jossa käsitellään muun muassa biolääkkeiden valmistamisprosessia ja siihen liittyviä asioita. Toinen perusteos on nimeltään ”Principles of Gene Manipulation” (Primrose, Twyman & Old, 2001), jossa käsitellään geneettistä muuntamista. Lisäksi käytin apuna Farmasian Päivät -julkaisua (FP).

Kerättyäni kokoon tarvittavan lainsäädännön ja hyvien tuotantotapojen oppaat kävin ne läpi ja poimin sieltä kaikki tämän tutkielman aihepiiriin kuuluvat asiat. Käänsin molemmat hyvien tuotantotapojen oppaat englannista suomeksi helpottaakseni työtä. Lisäksi yhdistelin näiden oppaiden tekstejä, koska monelta osin ne käsitelivät samoja aiheita samalla tavalla. Tämän jälkeen jaottelin tekstit niiden sisällön mukaan kuuden eri otsikon alle, jotka ovat: henkilökunta, tilat ja laitteet, dokumentointi ja ilmoittaminen, tuotanto, viranomaiset ja valvovat elimet sekä tuotteet ja organismit. Nämä otsikot toimivat otsikkoina myös tutkielmassani. Järjesteltyäni tekstit

asiakohtaisesti aloin muokata niitä tähän tutkielmaani sopiviksi. Tämän jälkeen pyrin selventämään jokaisen kappaleen sisältöä yllä mainittuja perusteoksia apuna käyttäen.

Tässä tutkielmassa ei ole käytetty perinteisiä biotekniikkaan liittyviä tieteellisiä menetelmiä, vaan se on tehty kirjallisten lähteiden perusteella. Biotekniikan opiskelijana lakitekstien lukeminen ja muuttaminen ymmärrettävään muotoon tuotti aika paljon ongelmia. Aikaa vievin ja vaivalloisin osio oli hyvien tuotantotapojen oppaan kääntäminen suomen kielelle. Tämä kuitenkin helpotti tutkielmani tekemistä. Kääntämisen aiheuttamat asiavirheet olen koittanut välttää tukeutumalla epäselvissä tapauksissa alkuperäiseen tekstiin.

3. Lainsäädäntö, määräykset ja ohjeistot

Tämän luvun tarkoituksena on esitellä lainsäädäntöä, määräyksiä ja ohjeistoja, jotka koskevat biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teollista valmistusta Suomessa.

Kappaleissa käydään läpi lakien, asetusten, direktiivien ja oppaiden sisältöä sekä kerrotaan niiden tavoitteista ja soveltamisaloista. Lisäksi luvussa kerrotaan tarkemmin Pharmaceutical Inspection Convention:ista (PIC) ja Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme:sta (PIC/S) sekä Euroopan yhteisön lääkkeiden myynti- ja valmistusluvista.

3.1 Geenitekniikkalainsäädäntö

Geenitekniikkalaki (GTL) 377/1995 on annettu 17. maaliskuuta 1995, ja sitä on muutettu lailla 490/2000, 2002/414 ja 1995/1019. Geenitekniikka-asetus (GTA) eli asetus 821/1995 on annettu 24. toukokuuta 1995, ja sitä on muutettu asetuksella 491/2000 (MGTA). Geenitekniikkalakia täydentävät myös sosiaali- ja terveysministeriön antamat asetukset numero 492/2000 (A 492) ja 1158/2001 (A 1158).

Geenitekniikkalain tavoite esitetään selvästi lain ensimmäisessä luvussa. Sen mukaan lain tavoitteena on ”edistää geenitekniikan turvallista käyttöä ja kehittymistä eettisesti hyväksyttävällä tavalla”. Lain ensimmäisessä luvussa määrätään myös, että geenitekniikkalain tavoitteena on suojella ihmisten terveyttä, eläimiä, omaisuutta ja ympäristöä geenitekniikan avulla muunnettujen organismien käytön aiheuttamilta mahdollisilta haitoilta ehkäisemällä tai torjumalla kyseiset haitat. Lain tavoitteina on siis ohjata geenitekniikan kehitystä ja suojella. (GTL: 1 §.)

Geenitekniikkalain ensimmäisessä luvussa määritetään myös lain soveltamisala. Sen mukaan muun muassa geenitekniikalla muunnettujen organismien käyttö, valmistus ja maahantuonti kuuluvat geenitekniikkalain alaisuuteen. Lisäksi näiden organismien

käsittelyyn käytettävän laitoksen tai toimitilan käyttöönottoon ja toimintaan sovelletaan tätä lakia. Lain alaisuuteen eivät kuulu geenitekniikan avulla muunnetut organismit, joita on käytetty pitkään ja joiden on kokemuksen avulla todettu olevan turvallisia. Myöskään ihmisten perimän muuntaminen geenitekniikan avulla ei kuulu lain alaisuuteen. Geenitekniikkalaissa huomautetaan myös, että lain noudattaminen ei estä muiden valmistukseen liittyvien lakien noudattamista. (emt. : 2 §.)

Tutkielmassa käydään myöhemmin läpi geenitekniikkalain ensimmäistä lukua, jossa käsitellään edellisessä kappaleessa mainittujen asioiden lisäksi organismeja ja laissa käytettyjä termejä. Muissa tämän työn tekemiseen käytetyissä luvuissa käsitellään viranomaisia (luku 2), toiminnanharjoittajan yleisiä velvollisuuksia (luku 3), geenitekniikan avulla muunnettujen organismien käyttöä suljetussa tilassa (luku 4), kieltoja ja rajoituksia (luku 7), valvontaa (luku 8), erinäisiä säännöksiä (luku 9) sekä seuraamuksia (luku 10) ja muutoksenhakua. Tutkielmassani en käsittele lukuja, joissa säädetään tutkimus- ja kehittämiskokeesta (luku 5) sekä tuotteiden luovuttamisesta myyntiin (luku 6), koska ne eivät sisälly tutkielmani aihepiiriin. (GTL.)

Geenitekniikka-asetuksen tarkoituksena on puolestaan täydentää geenitekniikkalakia. Työssäni käytän apuna asetuksen lukuja, jotka käsittelevät menetelmiä (luku 1), viranomaisia ja valvontaa (luku 2), geenitekniikan avulla muunnettujen organismien käyttöä suljetussa tilassa (luku 4) sekä erinäisiä säädöksiä (luku 7). Viidettä ja kuudetta lukua, jotka vastaavat sisällöltään geenitekniikkalain vastaavia lukuja, en käsittele työssäni. (GTA ja MGTA.)

Asetus 492/2000 käsittelee geenitekniikan avulla muunnettujen mikro-organismien suljetun käytön riskinarvioinnissa noudatettavia periaatteita sekä eristämis- ja muita suojoitoimenpiteitä. Siihen sisältyy kaksi liitettä. Asetuksessa 1158/2001 määrätään taas geenitekniikkalaissa olevien suoritteiden maksullisuudesta. Näitä molempia asetuksia käsittelem myös tutkielmassani.

3.2 Lääkelaki ja –asetus

Tällä hetkellä voimassa oleva lääkelaki 395/1987 (LL) on annettu 10.4.1987, ja sitä on muutettu useasti. Lääkeasetus 693/1987 (LA) on annettu 24.7.1987, ja myös sitä on päivitetty ajan kuluessa.

Lääkelain tarkoitus tulee hyvin selville lain ensimmäisessä luvussa. ”lain [lääkelain] tarkoituksena on ylläpitää ja edistää lääkkeiden ja niiden käytön turvallisuutta sekä tarkoituksenmukaista lääkkeiden käyttöä. Lain tarkoituksena on myös varmistaa lääkkeiden asianmukainen valmistus ja saatavuus maassa.” (LL: 1 §.)

Ensimmäisessä luvussa määritetään myös lääkelain soveltamisala. Siinä selviää, että laki koskee muun muassa lääkkeitä, lääkkeiden valmistusta ja lääketehaita (emt. : 2 §). Lisäksi ensimmäisessä luvussa määritetään laissa käytettyjä termejä (emt. : 3 – 6 §). Saman luvun lopussa mainitaan vielä muuta lainsäädäntöä, joka on yhteydessä lääkelakiin. Näihin lukeutuu myös laki lääkelaitoksesta. (emt. : 7 §.) Tutkielmassani käsittelen lääkelain ensimmäisen luvun lisäksi toisen luvun osuutta, joka sisältää teolliseen valmistukseen liittyviä määräyksiä, yhdeksättä ja yhdettätoista lukua sekä kahdeksattakymmenettä yhdeksättä pykälää. (LL.) Lääkeasetuksen osalta käsittelen tutkielmassani pykälä 1, 2 a, 3, 26 ja 27 (LA).

3.3 Laki ja asetus lääkelaitoksesta

Tällä hetkellä voimassa oleva laki lääkelaitoksesta 35/1993 (LLL) on annettu eduskunnan päätöksen mukaisesti vuonna 25.1.1993. Sen sisältöä on muutettu sen antamispäivän jälkeen. Asetus lääkelaitoksesta 132/1993 (ALL) on annettu puolestaan 29.1.1993. Asetustakin on muokattu aikojen saatossa. Laissa ja asetuksessa määrätään Lääkelaitoksen tehtävistä, rakenteesta ja henkilöstöstä. (LLL ja ALL)

3.4 Lääkelaitoksen antama määräys lääkkeiden hyvistä tuotantotavoista

Lääkelaitoksen antama määräys lääkkeiden hyvistä tuotantotavoista 12/2002 (MLHT) on annettu 5.12.2002. Määräyksen ensimmäisessä osassa selvitetään, mitä lääkkeiden hyvillä tuotantotavoilla tarkoitetaan. Sen mukaan hyvät tuotantotavat ovat lääkevalmistusta ja laadunvarmennusta koskevia järjestelyjä ja menettelytapoja, joiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeet täyttävät niille valmistuksellisesti asetetut vaatimukset. Toisessa osassa puolestaan määrätään mitä hyvien tuotantotapojen periaatteita tulee noudattaa lääkevalmisteiden ja -aineiden valmistuksessa. Määräyksen kolmannen osion mukaan Lääkelaitos antaa määräystä ja hyviä tuotantotapoja koskevissa asioissa opastusta ja neuvontaa. (MLHT.)

3.5 Hyvien tuotantotapojen oppaat

Lääkelaitoksen määräyksen 12/2002 mukaan se, kumpaa hyvien tuotantotapojen opasta tulee noudattaa, riippuu siitä, valmistetaanko lääkevalmisteita vai lääkeaineita. Jos valmistetaan lääkeaineita tulee määräyksen mukaan noudattaa PIC/S:n opasta. Jos taas valmistetaan lääkevalmisteita, on noudattava EY:n komission julkaisemaa opasta (MLHT). On hyvin tärkeää tietää, että Euroopan yhteisöjen komission hyvien tuotantotapojen liite 18, PIC/S:n hyvien tuotantotapojen opas sekä kansainvälisesti harmonisoitu hyvien tuotantotapojen opas ICH Q7A ovat identtisiä. Syy, miksi määräyksessä viitataan PIC/S:n lääkeaineiden valmistusta koskevaan oppaaseen, johtui siitä, että määräystä tehdessä ei ollut olemassa lääkeaineiden valmistusta koskevia EU-ohjeita. (Turakka 2004.) Lääkevalmiste ja lääkeaine on määritetty tarkemmin tämän tutkielman tuotteita käsittelevässä kappaleessa 4.1.

PIC/S Guide for active pharmaceutical ingredients

PIC eli Pharmaceutical Inspection Convention perustettiin EFTA:n (European Free Trade Association eli Euroopan vapaakauppajärjestö) toimesta lokakuussa vuonna 1970. Siihen aikaan PIC:in jäsenistö koostui kymmenestä EFTA-maasta, joita olivat Itävalta, Tanska, Suomi, Islanti, Liechtenstein, Norja, Portugali, Ruotsi, Sveitsi ja Iso-

Britannia. Myöhemmin siihen liittyi lisää valtioita kuten Unkari, Irlanti, Romania, Saksa, Italia, Belgia, Ranska ja myöskin Euroopan ulkopuolinen Australia. 1990-luvun alkupuolella havaittiin, että EU:n lainsäädännön ja PIC:n yhteensopimattomuus estivät yksittäisiä EU-maita, jotka olivat samalla PIC:n jäseniä, allekirjoittamasta sopimuksia maiden kanssa, jotka halusivat liittyä PIC:in. Tämä johtui siitä, että vain Euroopan komissiolla oli lupa allekirjoittaa sopimuksia Euroopan ulkopuolisten maiden kanssa eikä itse komissio ollut PIC:n jäsen. Täten muodostettiin vuonna 1995 PIC Scheme, joka on joustavampi eikä niin virallinen yhteistyösuunnitelma kuin PIC. PIC Scheme on nimittäin terveystaviranoimaisten välinen yhteistyöjärjestelmä, kun taas PIC on maiden välinen laillinen sopimus. PIC sekä PIC Scheme, joista käytetään yhteisnimitystä PIC/S, toimivat yhdessä aktiivisina vaikuttajina hyvien tuotantotapojen parissa. PIC/S:n tarkoituksena on rakentaa hyvien tuotantotapojen kanssa tekemisissä olevien viranoimaisten välistä yhteistyöverkostoa ja ylläpitää näiden viranoimaisten keskinäistä luottamusta sekä tiedon ja kokemusten vaihtoa. Lisäksi hyviä tuotantotapoja valvovien tarkastajien yhtenäinen kouluttaminen kuuluu PIC/S:n tavoitteisiin. (PIC INT.)

PIC/S:n uusin hyvien tuotantotapojen opas The PIC/S GMP guide for Active Pharmaceutical Ingredients (PE 007-1) otettiin käyttöön syyskuun 1. päivänä vuonna 2001, ja se korvasi PIC/S:n aikaisemman ohjeiston PH2/78. Oppaan ensimmäisessä luvussa käsitellään ohjeiston tarkoitusta ja päämäärää sekä selvennetään ohjeistossa käytettyjä termejä. Siinä käydään läpi myös, minkä aineiden valmistusta ohjeisto koskee. (PE 007-1 : 1 luku.) Oppaan muissa luvuissa käsitellään laadunhallintaa (luku 2), henkilöstöä (luku 3), tiloja (luku 4), laitteita (luku 5), dokumentointia ja muistiinpanoja (luku 6), materiaalin hallintaa (luku 7), tuotantoa ja tuotannon aikaista valvontaa (luku 8), lääkeaineiden ja välituotteiden pakkaamista ja merkitsemistä (luku 9), varastointia ja jakelua (luku 10), laboratoriovalvontaa (luku 11), validointia (luku 12), muutosten valvontaa (luku 13), materiaalin hylkäystä ja uudelleenkäyttöä (luku 14), valituksia ja palautuksia (luku 15), sopimusvalmistajia (mukaan lukien laboratoriot) (luku 16), välittäjiä (luku 17) sekä oppaassa käytettyjä termejä (luku 20). Erityistä huomiota tutkielmassani kiinnitetään PIC/S:n oppaan lukuun kahdeksantoista, jossa annetaan erityisohjeita soluviljelyn ja fermentoinnin avulla valmistettujen lääkeaineiden valmistukseen. Kliinisiin tutkimuksiin käytettäviä lääkeaineita käsittelevää lukua yhdeksäntoista en käsittele tutkielmassani. (PE 007-1.)

Euroopan yhteisöjen komission julkaisema hyvien tuotantotapojen opas

Direktiivissä 2003/94/EC määrätään ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden ja tutkimuslääkkeiden valmistamisen periaatteista. Direktiivin alussa määritetään lyhyesti, mitä direktiivi koskee sekä siinä käytetyt termit. Siinä kerrotaan myös lyhyesti hyviin tuotantotapoihin sisältyvistä asioista. Yksityiskohtaisemmin näistä asioista kerrotaan itse oppaassa.

Lääkelaitoksen määräyksessä 12/2002 mainitaan, että komissio on julkaissut direktiiviä 91/356/ETY (direktiivi 91/356/ETY on korvattu direktiivillä 2003/4/EC - AV) täydentämään oppaan ”Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products”. Määräyksestä ilmenee myös, että edellä mainitun oppaan saa Euroopan komission internet-palvelusta. (MLHT.) Määräyksessä annettu internet-osoite, johtaa sivulle, jossa on hyviä tuotantotapoja sisältävä opas nimeltään ”Volume 4 Good manufacturing practices: Medicinal products for human and veterinary use”. (GM.)

Volume 4 Good manufacturing practices: Medicinal products for human and veterinary use -oppaan mukaan Euroopan yhteisössä toimivassa lääketeollisuudessa noudatetaan korkeatasoista laadunvarmennusta lääkevalmisteiden kehittäessä, valmistuksessa ja valvonnassa. Myyntiluvan saadakseen lääkevalmisteita valmistavan tahon on tutkittava tuotteensa tietyllä viranomaisella, jotta ne vastaavat vaadittuja turvallisuus-, laatu- ja tehokkuusvaatimuksia. Myyntilupaa koskevia asioita käsitellään tarkemmin Euroopan yhteisöjen neuvoston asetuksessa 2309/93 (NA 2309/93) ja Euroopan yhteisöjen komission direktiivin 2003/63 liitteessä (DIR 2003/63). Valmistuslupajärjestelmä puolestaan varmistaa sen, että kaikki luvan saaneet lääkevalmisteet, joita myydään Euroopassa, ovat luvan saaneiden valmistajien valmistamia ja että näitä valmistajia valvotaan jatkuvasti toimivaltaisten viranomaisten toimesta. Valmistuslupa vaaditaan kaikilta Euroopan yhteisön alueella olevilta valmistajilta, vaikka niiden tuotteita myytäisiin vain yhteisön ulkopuolelle. EY:n komission hyvien tuotantotapojen opasta käytetään apuna valmistuslupahakemuksien käsittelyssä ja perustana lääkevalmisteita valmistaville tahoille tehtävissä tarkastuksissa. (GM: iii.)

Oppaassa rajataan, että opas koskee kaikkia toimintoja, jotka vaativat direktiivin 2001/83/EY (DIR 83) artiklassa 40 mainitun valtuutuksen eli valmistusluvan (GMT : iii). Opas ei ole tarkoitettu kattamaan valmistukseen osallistuvan henkilöstön turvallisuuteen liittyviä asioita, vaikka tämä onkin tärkeä asia etenkin valmistettaessa erittäin aktiivisia, biologisia tai radioaktiivisia lääkevalmisteita. Henkilöstön turvallisuutta käsitellään yhteisön muussa tai paikallisessa lainsäädännössä. (emt. : iv.) Opas koostuu yhdeksästä luvusta, joissa käsitellään laadunhallintaa (luku 1), henkilöstöä (luku 2), tiloja ja laitteita (luku 3), dokumentointia (luku 4), tuotantoa (luku 5), laadunvalvontaa (luku 6), sopimusvalmistusta ja -analyysia (luku 7), valituksia ja palautuksia (luku 8) sekä sisäisiä tarkastuksia (luku 9). Lisäksi ohjeiston lopussa on liiteosio, joissa annetaan tarkempaa ohjeistusta hyvistä tuotantotavoista. Näistä olen tutkielmassani huomionnut ihmisten käyttöön tarkoitettujen biologisten lääkevalmisteiden valmistusta (liite 2), raaka-aineiden ja pakkausmateriaalien näytteenottoa (liite 8), tietokoneistettuja järjestelmiä (liite 11), kvalifointia ja validointia (liite 15) sertifioitua henkilöä ja erien vapauttamista (liite 16) sekä parametrissa vapauttamista (liite 17) käsittelevät liitteet. Kuten aikaisemmin on mainittu oppaan liite kahdeksantoista käsittelee lääkeaineiden valmistusta ja on identtinen PIC/S:n oppaan kanssa, joten työssäni käsittelen luonnollisesti myös tätä liitettä. Liitteiden jälkeen on määritetty ohjeistossa käytettävät termit, jotka huomioin myös tässä työssä. (GM.)

4. Tuotteet, organismit ja solupankit

Tässä luvussa määritetään valmistettavat tuotteet. Lisäksi luvussa käydään läpi tuotantoa edeltäviä asioita kuten tuotannossa käytettäviä organismeja ja solupankkeja.

4.1 Tuotteet

Tutkielmassani tuotteella tarkoitetaan biotekniikan avulla valmistettua lääkettä. Lainsäädännössä ja oppaissa mainitaan tuotteiksi lääkkeiden lisäksi myös lääkevalmisteet, lääkeaineet ja välituotteet. Tässä luvussa selvitetään näitä yllä mainittuja termejä sekä kirjallisuudessa käytettyä termiä biolääke.

Lääkelaissa lääke on määritelty seuraavasti.

Lääkkeellä tarkoitetaan valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä taikka eläimessä.

Lääkkeeksi katsotaan myös ihmisen tai eläimen terveydentilan tai sairauden syyn selvittämiseksi taikka elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi sisäisesti tai ulkoisesti käytettävä 1 momentissa tarkoitettu valmiste tai aine. (LL: 3 §.)

Euroopan Unionin lainsäädännössä ei puolestaan mainita termiä lääke vaan siinä käytetään termejä lääkevalmiste ja -aine. Lääkevalmisteella tarkoitetaan EY:n hyvien tuotantotapojen oppaan mukaan ainetta tai aineen yhdistettä, jota käytetään ihmisissä tai eläimissä olevien tautien hoitamiseen tai estämiseen. Lisäksi lääkevalmisteina voidaan pitää ainetta tai aineiden yhdistelmää, joita voidaan määrätä joko ihmisille tai eläimille ja joita käytetään lääketieteellisen diagnoosin tekemiseen tai fysiologisten toimintojen palauttamiseen, korjaamiseen tai muokkaamiseen. (GM: GLOSSARY.) Lääkelain mukaan lääkevalmisteet ovat lääkkeitä, jotka ovat lääkelain mukaisesti valmistettuja tai maahantuotuja ja lääkkeinä käytettäväksi tarkoitettuja sekä joita

luovutetaan kulutukseen tai myydään myyntipakkauksissa. Jos lääkevalmisteet sisältävät samoja aineita, mutta eroavat toisistaan lääkepitoisuudeltaan tai -muodoltaan, luetaan ne eri valmisteiksi. (LL: 4 §.)

Tavallisten lääkevalmisteiden valmistuksen lisäksi EY:n oppaassa käsitellään myös ihmisten käyttöön tarkoitettujen biologisten lääkevalmisteiden valmistusta. Oppaassa mainitaan, että biologiset lääkevalmisteet määritetään niiden valmistustavan mukaan. Nämä lääkevalmisteet voidaan pääosin siis jaotella sen perusteella, onko niiden valmistukseen käytetty muiden kuin rekombinantti-DNA-tekniikoiden avulla muodostettuja mikrobiviljelmiä: rekombinantti-DNA- tai hybridomatekniikoiden avulla muodostettuja mikrobi- tai soluviljelmiä, biologisista kudoksista eristämistä vai elävien aineiden lisäämistä eläimissä tai sikiöissä. Valmisteet voivat olla rokotteita, immunoserumeita, antigeenejä, hormoneja, sytokiinejä, entsyymejä tai muita fermentoinnin tuotteita. Liitteessä huomautetaan, että kyseistä liitettä laadittaessa on huomioitu WHO:n (World Health Organisation eli Maailman terveysjärjestö) tuotantotiloja ja valvontalaboratorioita koskevat yleiset vaatimukset. Koska oppaassa ei anneta yksityiskohtaista tietoa biologisten lääkevalmisteiden valmistuksesta, neuvotaan lukijaa etsimään Committee for Proprietary Medicinal Products:n (CPMP) julkaisemia oppaita. Näissä annetaan tarkempaa ohjeistusta esimerkiksi monoklonaalisiin vasta-aineisiin sekä rekombinantti-DNA-tekniikoiden tuotteisiin liittyen. (GM: 2 liite.) CPMP:n oppaita käsitellään myöhemmin EMEA:a käsittelevässä luvussa 6.4.

PIC/S:n hyvien tuotantotapojen opas kuten myöskin EY:n komission oppaan 18. liite antaa ohjeistusta puolestaan lääkeaineiden valmistuksessa. Niiden mukaan lääkeaine on aine tai aineiden sekoitus, jota käytetään lääkevalmisteen valmistamiseen ja jonka on määrä olla lääkevalmisteen vaikuttava aineosa. Näiden aineiden tarkoituksena on aikaansaada farmakologista aktiivisuutta tai muuten edesauttaa suoraan tautien diagnosointia, parantamista, lieventämistä, hoitamista tai estämistä tai vaihtoehtoisesti vaikuttaa ruumiin toimintaan tai rakenteeseen. (PE 007-1 ja GM 18 liite: GLOSSARY) Lääkelain mukaan ”lääkeaine on kemiallisesti tai muuten tieteellisin menetelmin yksityiskohtaisesti määritelty elimistöön vaikuttava aine, jota käytetään lääkevalmisteen valmistuksessa tai lääkkeenä sellaisenaan.” (LL: 5 §.)

Hyvien tuotantotapojen oppaissa mainitaan, että tuote voi olla lääkeaineen tai -valmisteen lisäksi myös välituote. Lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevän oppaan mukaan välituote on osittain prosessoitu materiaali, jota täytyy prosessoida lisää, jotta siitä tulee massatuote (GM: GLOSSARY). Lääkeaineiden valmistusta käsittelevän oppaan mukaan välituote on materiaali, joka on tuotettu valmistettaessa lääkeainetta ja jota tullaan muuttamaan molekylaarisesti tai puhdistamaan ennen kuin siitä tulee lääkeaine (PE 007-1 ja GM 18 liite: 20 luku).

Biotekniikan avulla tapahtuvaa lääkkeiden valmistusta käsittelevässä kirjassa *Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology* käytetään termiä biolääke. Kirjan mukaan biolääkkeet ovat proteiineja tai aminohappoja, joita voi mahdollisesti käyttää terapeuttisissa menetelmissä ja jotka on valmistettu geeni- tai hybridomatekniikan avulla. (Walsh 1998: 3.)

4.2 Organismit

Biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teolliseen valmistukseen tarvitaan tuottajaorganismeja, joita voidaan kutsua myös tuottajasoluiksi. Valtaosa näistä soluista valmistetaan geenitekniikan avulla insertoimalla haluttua proteiinia koodittava geeni tai DNA-koodi kyseiseen soluun. Tuottajasolut ovat hyvin karakterisoituja ja voivat olla joko eukaryootteja tai prokaryootteja (Walsh 1998: 94). Tässä luvussa esitellään erilaisia proteiinien tuotannossa käytettäviä soluja sekä käydään läpi niiden etuja ja haittoja. Lisäksi luvussa kerrotaan, mitä eri lainsäädännössä ja ohjeistoissa määrätään organismeista.

Monet mikro-organismit ovat erittäin otollisia terapeuttisten proteiinien tuottamiseen. Kaikkein tavallisin näistä mikro-organismeista on *Escherichia.coli* bakteeri. Sen avulla tuotettiin ensimmäinen geenitekniikan avulla valmistettu biolääke, joka sai myyntiluvan. Tämä lääke oli insuliini. *E.coli*:n etuina on, että sitä on käytetty mallina tutkittaessa prokaryoottien genetiikkaa ja näin ollen se on erittäin hyvin tunnettu. Lisäksi *E.coli*-solut kasvavat nopeasti, eivät vaadi monimutkaista kasvatusliuosta ja niiden fermentointitekniikat on hyvin tiedossa. Yhtenä etuna sillä on vielä, että sen avulla voidaan ilmentää suuria määriä haluttua proteiinia. Huonoina puolina *E.coli*:sta

voidaan mainita, että sen tuottamat proteiinit kertyvät solujen sisälle, se ei pysty muokkaamaan proteiinia translaation jälkeen sekä sen pinnalla on pyrogeenisia lipopolysakkaridejä. (Walsh 1998: 95-96.) DNA:ta *E.coli*:in kuten muihinkin bakteereihin voidaan siirtää konjugaation, transduktion, transformaation ja elektroporaation avulla (Primrose, Twyman & Old 2001: 139-142).

Bakteerien lisäksi biolääkkeiden tuotannossa voidaan käyttää sieniä, joihin kuuluvat myös hiivat. Sienten käytön hyviä puolia ovat, että niiden fermentointiin on olemassa sopivia tekniikoita ja laitteita. Tämä pätee erityisesti hiivoihin. Muina sienien etuina voidaan pitää sitä, että ne pystyvät muokkaamaan proteiineja translaation jälkeen. Toisaalta vaikka sienet glykolysoivat proteiineja translaation jälkeen, eroavat sienissä tuotettu proteiinit natiiveista eläinsoluissa tuotetuista glykoproteiineista erilaisten glykolysoitumismallien takia. Kaiken edellä mainitun lisäksi sienissä pystytään yleensä ilmentämään suuria määriä proteiineja, jotka erittyvät useimmissa tapauksissa solun ulkopuolelle, mitä pidetään suurena hyötynä tuotannossa. Hiivojen hyväksi puoliksi voidaan lukea, että niiden biologiaa on tutkittu yksityiskohtaisesti, mikä helpottaa niiden geneettistä muokkaamista. Lisäksi suurin osa hiivoista on GRAS (generally regarded as safe)-organismeja eli ne eivät ole vaarallisia. Hiivojahan on käytetty paljon leipomo- ja panimoteollisuudessa. Hiivat kasvavat myös melko nopeasti, eivätkä vaadi kallista kasvatusliuosta sekä ovat fyysisesti kestäviä kovan seinämänsä ansiosta. Suurimmassa osassa hiivoja proteiinien ilmentyminen jää toisaalta paljon vähäisemmäksi kuin *E.coli*:ssa. Hiivoista voidaan mainita esimerkkinä *Saccharomyces cerevisiae*. (Walsh 1998: 98 –99.) Sieniin voidaan siirtää geenejä ja DNA:ta spheroplastimentelmällä sekä elektroporaation ja konjugaation avulla (Primrose, Twyman & Old 2001: 156).

Teknisen kehityksen myötä on tullut mahdolliseksi käyttää biolääkkeiden valmistuksessa myös eläinsoluja. Eläinsolujen etuna on se, että ne muokkaavat proteiinin translaation jälkeen ja näin ollen niiden avulla voidaan tuottaa proteiineja, jotka ovat luonnollisesti glykolysoituja. Vaikkakin translaation jälkeinen muokkaaminen voi olla suuri etu tai jopa välttämättömyys, eläinsolujen käyttöä lääkkeiden tuotannossa haittaa monet huonot puolet verrattuina muihin tuotantosoluihin. Esimerkiksi *E.coli*:n verrattuna eläinsoluilla on paljon monimuotoisemmat ravintovaatimukset, ne kasvavat hitaammin ja ovat paljon

alttiimpia fyysisille vahingoille. Tämä tarkoittaa myös suurempia tuotantokustannuksia. (Walsh 1998: 97-98.) Geenejä ja DNA:ta voidaan siirtää eläinsoluihin suorien DNA-siirtomenetelmien kuten mikroinjektion avulla tai ampumalla solua pienillä DNA:lla päällystetyillä metallinpaloilla tai transfektion avulla. Eräs keino on myös transduktio, joka tarkoittaa geenien tai DNA:n siirtämistä soluun viruksen avulla. (Primrose, Twyman & Old 2001: 174.)

Eri tuottajasolujen esittelyn jälkeen on paikallaan katsoa, mitä organismeista sanotaan lainsäädännössä. Geenitekniikkalain mukaan organismilla tarkoitetaan lisääntymään ja perintöainesta siirtämään pystyvää biologista rakennetta. Geenitekniikan avulla muunnetulla organismilla tarkoitetaan puolestaan ”organismia, jonka perintöainesta on muunnettu tavalla, joka ei toteudu luonnossa paritutumisen tuloksena tai luonnollisena yhdistelmänä”. (GTL: 3 §.)

Geenitekniikka-asetuksessa täydennetään edellistä määritelmää nimeämällä tekniikat ja keinot, joilla saadaan aikaan geenitekniikalla muunnettuja organismeja seuraavalla tavalla:

- 1) yhdistelmänukleiinihappotekniikat, joita käytettäessä muodostuu uusia geeniaineksenyhdistelmiä siten, että organismin ulkopuolella millä tahansa tavalla tuotettuja nukleiinihappoja liitetään virukseen, plasmidiin tai muuhun vektoriin ja ne lisätään sellaiseen isäntäorganismiin, jossa ne luonnossa eivät esiinny, mutta jossa ne voivat lisääntyä;
- 2) tekniikat, joissa organismiin viedään suoraan organismin ulkopuolella valmistettua tai muunnettua perintöainesta, mukaan lukien mikroinjektio, makroinjektio, ja mikrokapselointi; sekä
- 3) solufuusio- tai hybridisaatiotekniikat, joissa muodostetaan uusia perintöainesyhdistelmiä sisältäviä eläviä soluja fuusioimalla yhteen kaksi tai useampia soluja tavoilla, jotka eivät toteudu luonnossa. (MGTA: 1 §.)

Geenitekniikalla muunnettuja organismeja puolestaan eivät ole mutageneesin tai kasvisolujen solufuusion avulla tuotetut organismit. Solufuusioon luetaan mukaan myös protoplastifuusiot, joissa saadaan aikaan organismi, joka voidaan saada aikaan myös perinteisillä jalostusmenetelmillä. (emt. : 1 §.) Edellä mainittujen lisäksi seuraavien tekniikoiden sekä tekniikoiden tai menetelmien, joissa ei ole käytetty yhdistelmänukleinihappomolekyylejä, avulla valmistetut organismit eivät ole suljetussa tilassa käytettäviä geneettisesti muunnettuja organismeja. Näitä tekniikoita ovat:

- 1) sellaisten prokaryoottisten tai eukaryoottisten lajien solujen solufuusio, myös protoplastifuusio, jotka vaihtavat geenivainesta tunnettujen fysiologisten prosessien avulla;
- 2) soluviljelmänä käytettävien eukaryoottisten solujen solufuusio, myös protoplastifuusio, mukaan lukien hybridoomien tuottaminen ja kasvisolufuusiot, joiden voitaisiin katsoa täyttävän käytön luokan 1 edellytykset; sekä
- 3) sisäinen kloonaukseen, jossa organismin soluista otetaan nukleinihapposekvenssejä, jotka, tai joiden synteettinen vastine, mahdollisesti viedään kokonaan tai osittain uudelleen saman lajin soluihin tai sellaisten fylogeneettisesti läheisten lajien soluihin, jotka lajit voivat luonnossa vaihtaa perintöainesta fysiologisten prosessien avulla. Sisäistä kloonaukseen voi edeltää entsyymaattinen tai mekaaninen vaihe. Sisäisessä kloonauksessa voidaan käyttää sellaisia yhdistelmävektoreita, joiden turvallisesta käytöstä kyseisessä organismissa on riittävästi kokemusta. Lisäksi edellytyksenä on, että sisäisen kloonauksen tuloksena muodostuva organismi ei todennäköisesti aiheuta tauteja ihmisille, eläimille tai kasveille. (emt. : 1 §.)

Geenitekniikka-asetuksen mukaan koeputkihedelmöitystä, polyploidian aiheuttamista sekä luonnossa tapahtuvia prosesseja kuten konjugaatiota, transduktiota ja transformaatiota ei lueta geenitekniikalla muuntamiseksi, jos näissä ei hyödynnetä

yhdistelmänukleiinihappomolekyylejä tai geenitekniikalla muunnettuja organismeja. (emt. : 1 §.)

Organismeja käsitellään myös asetuksessa 492/2000, joka koskee riskinarviointia sekä eristämis- ja muita suojatoimenpiteitä. Riskinarvioinnissa arvioidaan minkälaisen vaaran suljetussa tilassa käytettävä geenitekniikan avulla muunnettu organismi voi mahdollisesti aiheuttaa ihmisten terveydelle tai ympäristölle (GTL: 3 §).

4.3 Solupankit

Tässä luvussa kerrotaan yleisesti solupankeista sekä käydään läpi, mitä niistä ohjeistetaan hyvien tuotantotapojen oppaissa.

Kun tuotannossa käytettävät tuottajasolut on valittu, viljellään kyseisiä soluja ja lopulta tämä viljelmä erotellaan erillisiin astioihin. Astiat ovat sisällöltään identtisiä ja ne muodostavat pääsolupankin (master cell bank). Pääsolupankin astiat jaetaan edelleen pienempiin astioihin, jotka muodostavat työsolupankin (working cell bank). Molempia solupankkeja säilytetään nestemäisessä työssä ja niiden tarkoituksena on varmistaa, että tuotantoa varten on olemassa tarpeeksi alkuperäisiä tuotantosoluja. (Walsh 1198: 103-104.)

Valmistettaessa biologisia lääkevalmisteita soluviljelmien avulla pitää lääkevalmisteiden valmistusta koskevan oppaan mukaan käyttää pää- ja työsolupankkia. Näin voidaan estää solujen muuttuminen. Solujen generaatioiden lukumäärästä annetaan tarkemmat määräykset tuotteen myyntiluvassa. Solupankit pitää oppaan mukaan karakterisoida hyvin ja tutkia kontaminanttien varalta. Niiden soveltuvuus valmistukseen varmistetaan osoittamalla, että peräkkäisten erien tuotteissa säilyy halutut ominaisuudet ja laatu. Solupankkien säilyttämisessä pitää kiinnittää huomiota siihen, että kontaminaatioita ja muuttumista ei pääse tapahtumaan. Pankit tulee perustaa tiloissa, joissa solupankeille ja tarvittaessa niiden perustajille on taattu riittävä suoja. Edellä mainituissa tiloissa ei saa samanaikaisesti käsitellä mitään muuta elävää tai infektoivaa materiaalia. Myöskään pankkien perustajat eivät saa pankkia

perustaessaan käsitellä muuta elävää tai infektoivaa materiaalia. Solupankkien stabiliteettia ja elvyttämistä koskevat tiedot pitää kirjata ylös. Myös pankkien lukumäärästä tulee pitää kirjaa. Lisäksi säilytysastiat pitää sinetöidä, merkitä ja säilyttää sopivassa lämpötilassa. Varastointilämpötilaa tulee seurata ja kaikki poikkeamat tai korjaavat toimenpiteet tulee merkitä ylös. Vain tietyt henkilöt saavat käsitellä pankeja ja hekin vain vastuullisen henkilön valvonnassa. Lisäksi kulkua alueille, jossa säilytetään solupanikkeja, pitää valvoa. Eri tuotteiden solupanikkeja tulisi säilyttää erillään toisistaan ristikontaminaatioiden välttämiseksi. Lisäksi olisi hyvä säilyttää saman tuotteen valmistukseen käytettäviä solupanikkeja eri paikoissa, jotta voidaan välttyä täydelliseltä hävikiltä. Sekä pää- että työsolupankkien säiliöitä pitää käsitellä samalla tavalla eikä niitä saa palauttaa takaisin varastotiloihin, jos ne on otettu sieltä kertaalleen pois. (GM: 2 liite.)

Lääkeaineiden valmistusta koskevassa oppaassa käsitellään myös solupanikkeja. Oppaan mukaan vain luvan saaneiden henkilöiden tulisi päästä käsiksi solupanikkeihin. Lisäksi solupankkien säilytysolosuhteiden pitää olla suunniteltu säilyttämään solujen elinkyky ja estämään kontaminaatiot. Pankkien astioiden käytöstä tulee pitää kirjaa kuten myöskin säilytysolosuhteista. Oppaassa mainitaan myöskin, että solupankkien käyttökelpoisuutta pitää tarvittaessa tarkastaa tietyin aikavälein. Lisäksi oppaassa neuvotaan lukemaan ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products lisätietoa varten. (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku.)

5. Valmistus

Tässä luvussa päästään käsiksi valmistukseen. Aluksi kerrotaan yleisesti, mitä lääkkeiden valmistuksesta sanotaan lainsäädännössä. Tämän jälkeen käsitellään hyvien tuotantotapojen oppaita.

5.1 Geenitekniikkalaki ja –asetus

Geenitekniikkalaissa ei käsitellä valmistusta, vaan siinä puhutaan käytöstä suljetussa tilassa, joka tarkoittaa:

toimia, joissa organismeja muunnetaan geenitekniikalla tai geenitekniikalla muunnettuja organismeja kasvatetaan, säilytetään, siirretään, tuhotaan, hävitetään tai käytetään muulla tavalla sekä joissa käytetään erityisiä eristämistoimenpiteitä organismin pääsyn rajoittamiseksi väestön keskuuteen tai ympäristöön väestön ja ympäristön turvallisuuden korkean tason säilyttämiseksi; (GTL: 3 §)

Koska biotekniikan avulla tuotettavien lääkkeiden teollisessa valmistuksessa käytetään yleensä geenitekniikan avulla muunnettuja organismeja, tulee valmistuksessa noudattaa näitä suljettua käyttöä koskevia määräyksiä.

Geenitekniikkalain mukaan toiminnanharjoittajan tulee tehdä riskinarviointiin perustuva suljetun käytön luokitus. Näitä luokkia on yhteensä neljä ja niiden perusteella määräytyvät tiloissa käytettävät eristystasot.

- 1) luokkaan 1 kuuluvaan toimintaan ei liity riskiä tai siihen liittyy hyvin vähäinen riski, jolloin riittää eristystaso 1:
- 2) luokkaan 2 kuuluvaan toimintaan liittyy vähäinen riski, jolloin riittää eristystaso 2:
- 3) luokkaan 3 kuuluvaan toimintaan liittyy kohtalainen riski, jolloin riittää eristystaso 3: sekä

- 4) luokkaan 4 kuuluvaan toimintaan liittyy suuri riski, jolloin vaaditaan eristystaso 4. (emt. : 13 §)

Jos toiminnanharjoittajalle on epäselvää mihin luokkaan toiminta kuuluu, tulee tämän noudattaa ankaramman eristystason vaatimia toimenpiteitä, kunnes geenitekniikan lautakunta päättää mahdollisista lieventämisistä eristämistasossa. (emt. : 13 §.) Riskinarvioinnin periaatteista sekä eristämisen- ja suojatoimenpiteistä annetaan tarkempaa ohjeistusta asetuksessa 492/2000 (A 492).

Kun geenitekniikan avulla muunnettujen organismien suljetussa tilassa tapahtuva käyttö aloitetaan ensimmäisen kerran, voidaan luokkaan 1 kuuluva käyttö aloittaa heti sen jälkeen, kun tiloista on tehty ilmoitus geenitekniikan lautakunnalle (GTL: 15 §). Vastaavasti luokkaan 2 kuuluva käyttö voidaan aloittaa ensimmäisen kerran 45 päivän jälkeen siitä, kun tiloista ja niiden käyttöönnotosta koskeva ilmoitus on tehty geenitekniikan lautakunnalle. Käyttö voidaan aloittaa aikaisemminkin geenitekniikan lautakunnan suostumuksella. (MGTA: 21 §.) Luokkaan 3 tai 4 kuuluva vastaava käyttö saadaan aloittaa ensimmäistä kertaa vasta sen jälkeen, kun tiloista ja käytön aloittamisesta tehty ilmoitus on annettu geenitekniikan lautakunnalle ja tämä on hyväksynyt sen (GTL: 15 §). Geenitekniikan lautakunnan tulee tehdä päätös ilmoituksen hyväksymisestä tai hylkäämisestä 90 päivän kuluessa siitä, kun ilmoitus on jätetty (MGTA: 22 §).

Jos tiloista, joita käytetään geenitekniikalla muunnettujen mikro-organismien suljetussa käytössä, on tehty aikaisemmin ilmoitus koskien joko vastaavaa tai ylemmän luokan suljettua käyttöä, toimitaan hieman eri tavalla. Ensimmäiseen luokkaan sisältyvä suljettu käyttö voidaan aloittaa ilman uuden ilmoituksen tekemistä, jos riskinarvioinnista pidetään kirjaa toiminnanharjoittajan toimesta. Kun on kyse luokkaan 2 kuuluvasta suljetusta käytöstä, voidaan käyttö aloittaa sen jälkeen, kun ilmoitus on jätetty edellyttäen, että ”samoista tiloista aikaisemmin tehdyn ilmoituksen hyväksymisvaatimukset on täytetty”. (GTL: 16 §.) Geenitekniikka-asetuksessa määrätään puolestaan, että luokkaan 2 sisältyvä suljettu käyttö voidaan aloittaa heti ilmoituksen jättämisen jälkeen, jos tilat, joita ilmoitus koskee, on ”aiemmin hyväksytty luokkaan 2 tai sitä ylempään luokkaan kuuluvaan käyttöön” (MGTA: 21 §). Geenitekniikka-asetuksessa määrätään myös, että toiminnanharjoittajalla on

halutessaan oikeus pyytää geenitekniikan lautakunnalta hyväksymistä koskeva päätös koskien toiseen luokkaan kuuluvan käytön aloittamista ensimmäisen kerran tai aikaisemmin ilmoitetuissa tiloissa. Tässä tapauksessa geenitekniikan lautakunnan tulee tehdä päätös ilmoituksesta 45 päivän kuluessa siitä, kun ilmoitus on jätetty. (MGTA : 21 §.)

Luokkaan 3 tai 4 kuuluvan suljetun käytön aloittaminen vaatii puolestaan ilmoituksen jättämistä, aikaisemman samoja tiloja koskevan ilmoituksen hyväksymisvaatimusten täyttämistä sekä geenitekniikan lautakunnan hyväksynnän (GTL: 16 §.). Geenitekniikan lautakunnan tulee tehdä päätös ilmoituksesta 45 päivän kuluessa siitä, kun ilmoitus on jätetty (MGTA: 22 §).

Käytön aloittamista koskevat pykälät koskevat soveltuvien osin myös organismeja, jotka eivät kuulu yllämainittuihin luokkiin 1-4 (GTL: 15 ja 16 §). Geenitekniikka-asetuksessa mainitaan vielä, että edellä mainittuihin määräaikoihin ei sisälly aikaa, joka kuuluu geenitekniikan lautakunnan odottaessa hakijalta pyydettyjä lisätietoja tai yleisön kuulemiseen (MGTA: 21 ja 22 §).

5.2 Lääkelaki ja -asetus

Lääkelaiissa ja -asetuksessa käsitellään lääkkeiden teollista valmistusta. Lääkelaiissa määrätään muun muassa, että lääkkeitä saa valmistaa teollisesti ainoastaan hyväksyttävissä tuotantotiloissa ja hyväksytyt laitteet omaavassa lääketehdas ja silloinkin Lääkelaitoksen luvalla. (LL: 8 §.) Luvan peruuttamisesta tai valmistuksen kieltämisestä sekä päätöksistä valittamisesta määrätään myös lääkelaiissa (LL: 101, 101 a ja 102 §). Tarkemmin lupahakemuksen ja luvan sisällöstä sekä siihen haettavista muutoksista säädetään lääkeasetuksessa (LA: 1 §.), jossa määrätään myös hakemuksen käsittelyn kestosta (LA: 2 a §). Lääketehdas voi myös käyttää niin sanottuja sopimusvalmistajia, joilla valmistaja voi teettää lääkevalmisteen valmistuksen tai tarkastuksen (LL: 10 §). Hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja ohjeiden noudattamisesta määrätään myöskin lääkelaiissa (LL: 11§). Lääkeasetuksessa tähdennetään vielä, että Lääkelaitokselle tulee ilmoittaa, jos lääkkeitä valmistavassa tehtaassa tehdään laadunvalvontaa tai tuotantoa koskevia merkittäviä muutoksia (LA: 1 §).

5.3 Hyvien tuotantotapojen oppaat

Hyvien tuotantotapojen oppaiden mukaan valmistus käsittää materiaalin hallinnan, tuotannon, laadunvalvonnan, vapauttamisen, varastoimisen ja jakelun sekä edellä mainittuihin vaiheisiin liittyvän muun valvonnan (GM: GLOSSARY, PE 007-1 ja GM liite 18: 1 luku). Tutkielmassa käsitellään laadunvalvontaa ja vapauttamista kappaleessa 6.4. Lisäksi tätä kappaletta lukiessa tulee huomioida, että tuotantoa käsittelevän osion alkuosan teksti ei ole hyvien tuotantotapojen oppaista vaan biolääkkeiden valmistusta käsittelevästä teoksesta.

Materiaalin hallinta

Yksi tärkeimmistä valmistukseen vaikuttavista asioista on käytettävät materiaalit. Lääkevalmisteiden valmistusta koskevassa oppaassa ei ole määritetty tarkemmin termiä materiaali, mutta se oletettavasti sisältää raaka-aineet ja pakkausmateriaalit (GM: 5 luku). Lääkeaineita koskevassa oppaassa puolestaan termi materiaali kattaa raaka-aineet, prosessointiavut, välituotteet, lääkeaineet sekä pakkaus- ja merkitsemismateriaalit (PE 007-1 ja GM 18 liite: GLOSSARY). Molemmissa oppaissa käsitellään yleisesti materiaalien vastaanottoa, käsittelyä, varastointia sekä merkitsemistä. (GM: 5 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 7 luku). Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa kiinnitetään myös huomiota materiaalien ostamiseen (GM: 5 luku). Lääkeaineita koskevassa oppaassa kiinnitetään materiaalien hallinnan osalta erikseen huomiota siihen, miten pakkaukset soveltuvat tuotteen pakkaamiseen (PE 007-1 ja GM 18 liite: 9 luku). Lisäksi samaisessa oppaassa käsitellään samojen ominaisuuksien omaavien materiaalien sekoittamista keskenään (PE 007-1 ja GM 18 liite: 8 luku).

Biologisten lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevässä liitteessä mainitaan, että raaka-aineiden alkuperä ja niiden soveltuvuus käyttöön pitää määrittää. Jos raaka-aineille tehtävät testit kestävät kauan, voidaan aineita käyttää valmistuksessa ennen kuin testien tulokset ovat selvillä. Tämä edellyttää kuitenkin, että lopputuotteet

vapautetaan vasta hyväksytyjen testitulosten seurauksena. Oppaassa mainitaan myös, että raaka-aineille ennen käyttöä tehtävät mahdolliset steriloinnit pitää tehdä lämmön avulla. Tarvittaessa biologisten materiaalien inaktivointiin voidaan käyttää muitakin keinoja esimerkiksi säteilytystä (irradiation). (GM: 2 liite.) Lääkeaineiden valmistusta käsiteltävässä oppaassa määrätään, että fermentoinnissa käytettävät kasvatusliuokset tulee myös sterilisoida ennen käyttöä (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku).

Tuotanto

Aluksi hieman yleistä tuotannosta. Biolääkkeiden tuotantoprosessi katsotaan alkaneeksi siitä, kun työsolupankista otetaan astia ja sen sisältö sekoitetaan kasvatusliuokseen (Walsh 1998 : 102). Solumäärää kasvatetaan aina suuremmissa ja suuremmissa astioissa, kunnes solut siirretään tuotantobioreaktoriin tai -fermentoriin. Tätä tuotannon osaa kutsutaan upstream-prosessiksi. Fermentoinnin päätyttyä korjataan talteen haluttu tuote ja aloitetaan downstream-prosessointi. (Walsh 1998 : 105.)

Downstream-prosessoinnin ensimmäisessä vaiheessa solut erotetaan kasvatusliuoksesta sentrifugoinnin tai suodattamisen avulla. Tätä seuraava toimenpide riippuu, siitä ovatko käytetyt solut erittäneet tuotettavan proteiinin solujen ulkopuolelle vai ovatko proteiinit solujen sisällä. Jos solut ovat erittäneet proteiinit, voidaan alkaa prosessoida kasvatusliuosta. Jos proteiinit ovat solujen sisällä, täytyy solut hajottaa ja erottaa proteiinit solumassasta sentrifugoinnin avulla. Tulokseksi saadaan proteiinia sisältävä liuos. Tämän jälkeen on vuorossa proteiinin konsentroiminen, jonka tarkoituksena on pienentää saadun liuoksen määrää ja samalla lisätä tuotteen määrää liuoksessa. Yleisin tapa tähän on ultrafiltraatio, jossa käytetään eri suuruisia filttareita erottamaan ei-toivottuja partikkeleita pois liuoksesta. Konsentraation jälkeen alkaa itse proteiinin puhdistaminen eri kromatografiatekniikoiden avulla. Kromatografiatekniikoiden avulla pystytään erottamaan proteiinit toisistaan niiden erilaisten fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien avulla. Puhdistuksen jälkeen tuote voidaan muokata haluttuun muotoon. (emt. : 102 – 115.)

Hyvien tuotantotapojen oppaissa tuotantoa käsitellään yksityiskohtaisesti. Oppaiden mukaan tuotanto käsittää materiaalin vastaanoton, prosessoinnin ja lopullisen tuotteen pakkaamisen (GM: GLOSSARY, PE 007-1 ja GM liite 18: 1 luku). Materiaalien vastaanottoa sivuttiin edellisessä kappaleessa.

Tuotannon osalta oppaissa ohjeistetaan muun muassa raaka-aineiden lisäämisessä, prosessointiparametreissa pysymisessä sekä laitteiden tuotantovaiheiden merkitsemisessä. Lisäksi kontaminaatioiden estämisestä mainitaan molemmissa oppaissa. Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa mainitaan vain ristikontaminoituminen (cross-contamination), kun taas lääkeaineita koskevassa oppaassa käsitellään kontaminoitumista yleensä. (GM: 5 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 8 luku.) Edellä mainittujen kontaminoitumisien erona on, että ristikontaminoitumisella tarkoitetaan materiaalin tai tuotteen kontaminoitumista toisella materiaalilla tai tuotteella (GM: GLOSSARY, PE 007-1 ja GM 18 liite: GLOSSARY). Yleinen kontaminoituminen puolestaan tarkoittaa epäpuhtauksien kuten ei-toivottujen kemikaalien, materiaalien tai mikrobien esiintymistä materiaaleissa, välituotteissa tai lääkeaineissa valmistuksen aikana, näytteenotossa, pakkaamisessa tai uudelleen pakkaamisessa, varastoinnissa tai kuljetuksessa (PE 007-1 ja GM 18 liite: GLOSSARY).

Biologisten lääkevalmisteiden tuotantoon annetaan myös lisäohjeistusta. Näiden lääkevalmisteiden tuotannossa käytettävien viljelyliuosten kasvua edistävät tekijät pitää osoittaa. Tuotantoastioihin materiaaleja tai viljelmiä lisättäessä tai näytteitä ottaessa tulee noudattaa suurta varovaisuutta kontaminaatioiden välttämiseksi. Lisäksi tulee pitää huolta, että astiat on oikein kytketty näytteitä otettaessa tai jotain astioihin lisättäessä. Käytettävät liuokset pitää, jos mahdollista, steriloida paikan päällä (in-situ) ja valmistuksen yhteydessä lisättävät tavanomaiset kaasut, liuokset, hapot tai emäkset, vaahtoamisenestoaineet ja muut aineet pitää sterilisoida in-line suodattimien avulla. Virusten poistamis- tai inaktivoimistoimenpiteiden validointiin tulee biologisten lääkevalmisteiden valmistusta koskevan oppaan mukaan myöskin kiinnittää tarkkaa huomiota. Jos tämä inaktivoiminen tai poistaminen tapahtuu valmistusprosessin aikana, tulee pitää huolta, että käsitellyt tuotteet eivät kontaminoitu uudelleen

käsittlemättömien tuotteiden avulla. Lisäksi oppaassa mainitaan, että kromatografiaan käytettävällä välineistöllä pitäisi puhdistaa vain yhtä tiettyä tuotetta. (GM: 2 liite.)

Tuotettaessa lääkeaineita fermentoinnin tai soluviljelyn avulla pitää valvoa tiettyjä kriittisiä parametreja kuten lämpötilaa, pH:ta, sekoitusnopeutta, kaasujen lisäystä ja painetta. Näin voidaan varmistua siitä, että noudatetaan laadittuja ohjeita. Muina valvonnan kohteina tulisi olla solujen kasvun, elinkyvyn ja tuotannon seuranta. Kriittiset parametrit vaihtuvat tuotantoprosessista riippuen, ja esimerkiksi klassisessa fermentoinnissa ei ole mahdollista seurata kaikkia parametreja. Kontaminaatioiden määrittämiselle ja niiden havaitsemisen jälkeisille toimenpiteille pitää olla laadittu toimintaohjeet. Näihin toimintaohjeisiin tulee sisältyä toimenpiteet, joilla määritetään mahdollisen kontaminaation vaikutus tuotettavaan tuotteeseen sekä dekontaminoidaan laitteet ja saatetaan ne sellaiseen kuntoon, että niitä voi käyttää tuotannossa. Kaikki fermentoinnissa havaitut vieraat organismit pitää tunnistaa ja niiden mahdollinen vaikutus tuotteen laadulle määrittää. Nämä määritelmät tulee ottaa huomioon tuotteen valmistuksen kirjanpidossa. Kontaminaatioista pitää myöskin pitää kirjaa. Korjuuvaiheessa käytettävien puhdistustoimintojen, joiden avulla pyritään poistamaan tai inaktivoimaan tuotanto-organismit, solumassa ja liuoksessa olevat komponentit, tulee olla tarpeeksi tehokkaita. Näin voidaan varmistua, että lääkeaineet tai välituotteet saadaan tasalaatuisesti talteen. Virusten poistamis- ja inaktivoimisvaiheet ovat joissakin prosesseissa kriittisiä tuotantovaiheita, ja siksi nämä vaiheet pitää tehdä validoitujen parametrien avulla. Lisäksi liuoskomponenttien, tuottajasolujen omien proteiinien, prosessiin tai tuotteeseen liittyvien epäpuhtauksien ja kontaminanttien poistaminen tulee osoittaa. Oppaassa mainitaan myös, että lisätietoja virusten inaktivoimisesta ja poistamisesta löytyy ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnology Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin ohjeistosta. (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku.)

Tuotannon yhdeksi osaksi lasketaan myös tuotteen pakkaaminen. Pakkaamiseksi on lääkevalmisteiden tuotantoa käsittelevässä oppaassa määritetty kaikki toiminta mukaan lukien täyttö ja merkitseminen, jonka massatuote tulee käydä läpi, jotta siitä tulee valmis tuote (GM: GLOSSARY). Lääkeaineiden valmistusta käsittelevässä oppaassa ei ole määritetty pakkaamista, mutta oletettavasti se käsittää samat asiat kuin

edellä mainitussa oppaassa. Pakkaamisen osalta oppaissa käsitellään tuotteiden välisten sekaannusten välttämistä, tilojen tarkastamista sekä pakkausten merkitsemistä ja tarkastamista. Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa ohjeistetaan myös, että tuotteen identiteetti ja määrä pitää tarkastaa sen saapuessa pakkausosastolle. (GM: 5 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 10 luku.)

Varastointi ja muita asioita

Varastoinnin osalta oppaissa neuvotaan yleisesti materiaalien ja tuotteiden varastoimisolosuhteista. Oppaiden mukaan tuotteen tai materiaalin status, eli onko se esimerkiksi vapautettu tai karanteenissa, vaikuttaa sen säilyttämiseen. Lääkeaineita käsittelevässä oppaassa annetaan myös jakeluun liittyviä ohjeita. (GM: 5 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 11 luku.) Molemmissa oppaissa otetaan huomioon mahdollinen hylätyille tuotteille tai materiaaleille tehtävä uudelleenprosessointi tai muu käsittely. Lääkeaineiden valmistusta käsittelevässä oppaassa mainitaan myös palautetut lääkeaineet ja välituotteet. (GM: 5 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 14 luku.) Myös tuotteista tulevia valituksia ja niistä mahdollisesti johtuvia tuotteiden palautuksia käsitellään molemmissa oppaissa (GM: 8 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 15 luku). Koska lääkeaineita tai -valmisteita voidaan valmistaa sopimusvalmistajien avulla alihankintana, käsitellään oppaissa myös sopimusvalmistajia ja -valmistukseen liittyviä sopimuksia. Lääkeaineita koskevassa oppaassa otetaan huomioon myös alihankintana teetettävät laboratoriotyömenpiteet. (GM: 7 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 16 luku.) Lisäksi lääkeaineita koskevassa oppaassa käsitellään valmistuksen osalta erikseen vielä jakeluporrasta kuten välittäjiä sekä uudelleenpakkaajia ja -merkitsijöitä (PE 007-1 ja GM 18 liite: 17 luku).

6. Valmistukseen olennaisesti liittyvät seikat

Tämä luvun tarkoituksena on valaista, mitä oppaissa ja lainsäädännössä sanotaan henkilökunnasta, tiloista, laitteista, dokumentoinnista, ilmoittamisesta, valvovista elimistä ja laadunvalvonnasta.

6.1 Henkilökunta

Henkilökunta on eräs suurimmista prosessin kontaminaation lähteistä (Walsh 1998: 83). Näin ollen työntekijät ovat tuotteen laadun säilymisen kannalta erityisessä asemassa.

Yleistä

Molemmissa hyvien tuotantotapojen oppaissa tähdennetään, että henkilökuntaa tulee olla riittävästi ja heidän tulee olla päteviä. Lisäksi heille tulee antaa jatkuvaa koulutusta sekä heidän henkilökohtaisen työkuvaransa että hyvien tuotantotapojen osalta. Molemmissa oppaissa ohjeistetaan myös henkilöstön henkilökohtaiseen hygieniaan, terveyteen, vaatetukseen ja työalueella tapahtuvaan toimintaan liittyvissä asioissa. (GM: 2 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 3 luku.) Lääkevalmisteiden valmistusta koskevassa oppaassa käsitellään myös mahdollista erikoiskoulutusta sekä miten menetellään vierailijoiden tai kouluttamattomien henkilöiden suhteen (GM: 2 luku). Lääkeaineita koskevassa hyvien tuotantotapojen oppaassa käsitellään lisäksi konsultteja (PE 007-1 ja GM 18 liite: 3 luku).

Ihmisille tarkoitettujen biologisten lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevässä liitteessä ohjeistetaan myös henkilökuntaan liittyvissä asioissa. Koska biologisten lääkevalmisteiden valmistus ei ole niin helposti hallittavissa kuin perinteisten kemiallisin ja fysikaalisten menetelmien avulla tapahtuva lääkkeiden valmistus ja koska bioprosessit ovat alttiimpia kontaminaatioille, tulee henkilökunta perehdyttää

hyvin työhönsä, valmistettaviin tuotteisiin sekä hygieniaseikkoihin ja käytettyihin mikrobeihin. Tuotteiden turvallisuuden takia pitää kiinnittää huomiota henkilökunnan immunologiseen tilaan ja tarvittaessa heidät pitää rokottaa ja heille pitää suorittaa säännöllisiä lääkärintarkastuksia. Myös henkilökunnan altistumista tuotteelle ja liikkumista tuotantoalueella käsitellään liitteessä. (GM: 2 liite.) Fermentoinnin tai soluviljelyn avulla tuotettavien lääkeaineiden valmistusta käsittelevässä liitteessä neuvotaan henkilökuntaa pukeutumaan oikeanlaisesti ja noudattamaan erityisiä varotoimia käsitellessään viljelmiä (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku).

Johtoporras ja vastuuhenkilöt

Geenitekniikkalaissa henkilöstöstä käsitellään toiminnanharjoittajaa ja ilmoittajaa. Toiminnanharjoittaja on henkilö, joka toimii geneettisesti muunneltujen organismien käyttäjänä tai on vastuussa näiden käytöstä suljetussa tilassa. Toiminnanharjoittajan velvollisuudet määritetään myöskin geenitekniikkalaissa. (GTL: 3 §.) Toiminnanharjoittajaa koskevan huolellisuus velvoitteen mukaan toiminnanharjoittajan on noudatettava käytettävistä organismeista ja käytön luonteesta riippuen riittävää varovaisuutta ja huolellisuutta geenitekniikkalain piiriin kuuluvissa toimissa. Toiminnanharjoittajan on myös arvioitava mahdolliset käytön riskit ja tässä arvioinnissa tulee käyttää uusinta teknistä ja tieteellistä tietämystä. Käytettävien toimintatapojen tulee myöskin olla asianmukaisia ja työturvallisuus- ja työterveys säännöksiä tulee noudattaa. (emt. : 8 §.) Geenitekniikkalaissa mainitaan myös selvillä olovelvollisuus, joka velvoittaa toiminnanharjoittajaa hankkimaan kaikki kohtuudella saatavissa olevat tiedot niistä geenitekniikalla muunnetuista organismeista, joiden kanssa on tekemisissä. Näiden tietojen avulla toiminnanharjoittajan tulisi myös pystyä täyttämään geenitekniikkalaissa olevat velvoitteet. (emt. : 9 §.)

Eräs toiminnanharjoittajaa koskeva velvoite yllä mainittujen lisäksi on pelastussuunnitelman laatiminen. Se tulee laatia, jos suljetun käytön luokitus on 2 tai sitä ylempi. Suunnitelma laaditaan ”vaaratilanteiden varalle ja onnettomuuksien ehkäisemiseksi, jos eristämistoimenpiteiden epäonnistuminen saattaisi aiheuttaa välittömän tai myöhemmän vakavan vaaran tilojen ulkopuolella oleville ihmisille tai

ympäristölle.” (MGTA: 17 §) Tätä pelastussuunnitelmaa ei tarvitse tehdä, jos suunnitelma on laadittu jonkin muun lainsäädännön vaatimuksen mukaisesti. Geeniteknikan lautakunnalla on vastuu varmistaa, että edellä mainittu pelastussuunnitelma on tehty ja että kaikille viranomaisille ja elimille, joita mahdollinen onnettomuus tulisi koskemaan, on annettu tieto suunnitelmasta ja siihen liittyvistä toimenpiteistä. Tiedot tulee antaa pyytämättä, niitä tulee pitää ajan tasalla ja niiden on oltava kaikkien saatavilla. (MGTA: 17 §.) Toiminnanharjoittajan velvollisuuksia käsitellään myös tämän tutkielman ilmoituksia ja dokumentointia käsittelevässä luvussa 6.3. Ilmoittaja taas puolestaan on luonnollinen tai oikeushenkilö, joka on vastuussa geeniteknikkalain mukaisten asiakirjojen oikeellisuudesta ja sisällöstä sekä siitä, että asiakirjat toimitetaan viranomaisille. (GTL: 3 §.)

Lääkelaissa puolestaan käsitellään lääketehtaan vastuunalaista johtajaa. Siinä määrätään, että lääketehtaalla on oltava vastuunalainen johtaja, jonka tehtävänä on vastata ensisijaisesti, että valmistettavat lääkkeet täyttävät lääkelain tai sen nojalla annettujen säännösten ja määräysten vaatimukset. Tämän lisäksi johtajan tehtäviin kuuluu vastata siitä, että valmistettavat lääkkeet ovat moitteettomia laadultaan ja että teollisessa valmistuksessa noudatetaan lääkelain ja sen nojalla annettuja lääkkeiden valmistusta ja laadunvalvontaa koskevia määräyksiä. Lääkelaissa määrätään myös, millainen koulutuksellinen tausta ja työkokemus lääketehtaan vastuunalaisella johtajalla tulee olla ja muista johtajaan kohdistetuista vaatimuksista. (LL: 9 §.)

Laissa ja asetuksessa lääkelaitoksesta lääkkeenvalmistuksessa käytettävään henkilökuntaan ei viitata missään kohdassa. Niissä käsitellään vain Lääkelaitoksen henkilökuntaa, jota käsitellen tarkemmin luvussa 6.4. (LLL ja ALL)

Lääkevalmisteiden valmistusta koskevan hyvien tuotantotapojen oppaan henkilöstöä käsittelevässä toisessa luvussa puhutaan kelpoisuusehdot täyttävästä henkilöstä/henkilöistä, joka/jotka määritetään tarkemmin direktiivin 2001/83/EC artiklassa 48 (GM: 2 luku). Kokonaisuudessaan kelpoisuusehdot täyttävää/täyttäviä henkilöä/henkilöitä käsitellään direktiivin artikloissa 48, 49, 51 ja 52. Artiklan 48 mukaan jäsenvaltioiden on valvottava, ”että valmistusluvan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti oltava käytettävissään vähintään yksi [...] kelpoisuusehdot täyttävä

henkilö”. Luvan haltija voi myös itsekin olla kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, jos hän täyttää pätevyysvaatimukset (DIR 83: 48 Artikla). Nämä pätevyysvaatimukset koskevat opintotaustaa ja työkokemusta (DIR 83: 49 Artikla).

Jäsenvaltioiden on varmistettava tarpeellisten toimenpiteiden avulla, että kelpoisuusehdot täyttävä henkilö varmistaa, että kyseisessä jäsenvaltiossa valmistetut lääke-erät on tarkastettu ja valmistettu kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön ja markkinoille saattamisluvan mukaisesti. Edellä mainitun henkilön on myös annettava todistus siitä, että jokainen tuotettu lääke-erä on artiklan 51 säännösten mukainen. Dokumenttia, johon edellä mainittu todistus sisältyy, on pidettävä ajan tasalla ja sen on oltava valvovien viranomaisten saatavilla vähintään viisi vuotta. (DIR 83: 51 Artikla.) Jäsenvaltioiden tulee valvoa kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tehtävien suorittamista ”joko tarpeellisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisen menettelytapasääntöjen alaisiksi”. Lisäksi heille voidaan antaa sanktioita, jos he ei täytä velvollisuuksiaan. (DIR 83: 52 Artikla.) EY:n komission oppaan liitteessä kuusitoista käsitellään kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tuotteiden vapauttamista koskevaa vastuuta.

Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa mainitaan, että yhden henkilön vastualueen ei tulisi olla liian suuria ja että vastuullisessa asemassa olevien henkilöiden vastualueet tulisi olla selvästi kirjallisesti määritetty. Vastuullisilla henkilöillä pitää myös olla valtuudet suorittaa heille määrättyt tehtävät. Hyviin tuotantotapoihin liittyvissä vastuualueissa ei saa myöskään olla aukkoja tai selittämättömiä päällekkäisyyksiä. Oppaan luvussa 2 viitataan myös kelpoisuusehdot täyttävään henkilöön /henkilöihin ja luetellaan tuotanto- ja laadunvalvontayksikön johdon vastualueet. (GM: 2 luku.) Lisäksi biologisten lääkevalmisteiden valmistusta koskevassa liitteessä mainitaan, että tuotteen valmistuksesta ja laadunvalvonnasta vastaavilla henkilöillä tulee oikeanlainen opintotausta ja riittävästi käytännön kokemusta, jotta nämä voivat suorittaa tehtävänsä. Opintotausta määritellään tarkemmin liitteessä. (GM: 2 liite.)

6.2 Tilat ja laitteet

Yleistä

Tilojen oikeanlainen suunnittelu on tärkeää, kun halutaan tuottaa turvallisia ja tehokkaita lääkkeitä. Muun teollisuuden tapaan lääkkeiden valmistuksessakin käytetään muun muassa tuotanto-, laadunvalvonta- ja varastointitiloja. Toisaalta lääketeollisuudessa käytetään myös tiloja, jotka ovat ainutlaatuisia juuri tälle teollisuuden alalle. Näitä ovat esimerkiksi puhtasalueet (clean areas) tai puhdashuoneet (clean-rooms), joissa valmistetaan injektoitavia lääkkeitä eli suurinta osaa biolääkkeistä. (Walsh 1998: 80.)

Puhdashuone on huone, jonka ympäristö on tarkkaan valvottu ja jossa suoritetaan kaikki steriilien/injektoitavien lääkkeiden kriittisimmät valmistusvaiheet. Nämä huoneet on erityisesti suunniteltu suojaamaan tuotetta kontaminaatioilta. Suunnittelussa on myös otettu huomioon, että kaikki sisään tulevat henkilöt, laitteet, tuote ja jopa ilma on tarkan valvonnan alaisena. Näin ollen huoneen puhdasta ympäristöä on helppoa pitää yllä. Yksi puhdashuoneiden varmimmista tuntomerkeistä on katossa sijaitsevat HEPA (high-efficiency particulate air) –ilmansuodattimet. Huoneisiin tuleva ilma pumpataan näiden suodattimien läpi ja se poistuu huoneesta yleensä lattiatasossa sijaitsevista kanavista. Ilmaa virtaa huoneen läpi jatkuvasti ja virtauksen tarkoituksena on kuljettaa tuotannon aikana syntyneet hiukkaset ulos huoneesta. On olemassa erilaisen suodatuskyvyn omaavia HEPA-suodattimia, joilla voidaan saada aikaan eritasoisia puhdashuoneita. Euroopassa puhdashuoneet on jaettu neljään eri luokkaan A, B, C ja D järjestyksessä puhtaimmasta vähiten puhtaaseen. Ne eroavat toisistaan sallittujen ilmassa olevien partikkelien sekä havaittavien mikro-organismien määrän perusteella. (emt. : 80.)

Ilmansuodattimien lisäksi puhdashuoneiden suunnittelussa pitää ottaa huomioon muitakin tärkeitä seikkoja. Ensinnäkin kaikkien paljaiden pintojen pitää olla sileitä sekä läpäisemättömiä, jotta voidaan estää lian ja mikrobipartikkelien kertyminen sekä varmistaa tehokkaat puhdistustoimenpiteet. Huoneessa olevien tuolien, pöytien ja muiden kalusteiden määrä tulee pitää mahdollisimman vähäisenä ja ne tulee olla

valmistettu helposti puhdistettavista materiaaleista. Lisäksi kaikki putket pitää olla sijoitettu mahdollistamaan niiden tehokas puhdistaminen kauttaaltaan eikä putkistoissa tulisi olla syvennyksiä. Kaikkien nurkkien sekä seinien ja kattojen tai lattioiden väliset liittymät tulee olla pyöristetty sekä kaikki laitteet, joissa on liikkuvia osia, tulee koteloida. (emt. : 81.)

Prosessimateriaalien tai henkilöstön liikkumista puhdashuoneisiin pidetään yhtenä kriittisenä tekijänä. Vaarana on nimittäin, että niiden mukana kulkeutuu huoneeseen kontaminoivia mikro-organismeja tai muita partikkeleita. Tämän takia kaikki sisääntulot tai -viennit tulee tapahtua ilmalukkojen kautta. Ilmalukoissa on erilliset ovet, joista päästään puhdashuoneeseen ja yleisiin tiloihin. Kaikki materiaalit ja laitteet, jotka on tarkoitus viedä puhdashuoneeseen, pitää puhdistaa ja tarvittaessa autoklavoida huoneen ulkopuolella ja siirtää erilliseen siirtoilmalukkoon (transfer lock), josta puhdashuoneessa työskentelevät henkilöt voivat siirtää ne puhdashuoneeseen. Ilmalukkojärjestelmät eivät salli, että ilmalukon molemmat ovet ovat auki samanaikaisesti, joten puhdashuoneesta ei pääse muodostumaan suoraa yhteyttä kontrolloimattomalle alueelle. Siirtoilmalukkoja on yleensä sijoitettu myös eri puhtaustason omaavien huoneiden väliin. Henkilöstön tulee puolestaan kulkea puhdashuoneeseen eri ilmalukon kautta kuin materiaalien tai laitteiden. Heidän pitää riisua ulompi vaatekerta ilmalukon alkupäässä ja pukea puhdashuonetyöskentelyyn sopivat vaatteet ylleen ilmalukon loppupäässä ennen kuin he siirtyvät puhdashuoneeseen. Puhdashuoneisiin voidaan asentaa myös ikkunoita tai sisäpuhelimia, joiden avulla työskentelyä puhdashuoneessa on helpompi tarkkailla. Lisäksi puhdashuoneissa tulee olla koko ajan vain vähimmäismäärä työntekijöitä. (emt. : 81-83.)

Olellisesti tiloihin ja laitteisiin liittyvät myös puhdistustoimenpiteet. Turvallista ja tehokasta lääkevalmistusta edesauttavat kolme seikka ovat tehokas puhdistaminen (cleaning), dekontaminointi (decontamination) ja sanitointi (sanitation), joita kutsutaan yhteisnimityksellä CDS-toiminnoiksi. Puhdistamisella tarkoitetaan lian poistamista laitteista ja tiloista, mikä tapahtuu lähinnä hankaamisen ja huuhtomisen avulla. Dekontaminoinnin tarkoituksena on puolestaan yleensä poistaa tai inaktivoida kaikki biologisesti aktiiviset materiaalit, jotka voivat vaarantaa lääkettä käyttävän potilaan terveyttä. Sanitoinnilla tarkoitetaan taas elävien mikro-organismien eli niin sanotun

biotaakan tuhoamista tai poistamista. Dekontamoinnissa ja sanitoinnissa käytetään apuna erilaisia desinfiointiaineita, joiden käyttöä kierrätetään, jotta ei pääsisi syntymään desinfiointiaineille resistenttejä mikrobikantoja. CDS-toimintoja käytetään tasaisin väliajoin sekä pintoihin, jotka eivät ole suoraan kosketuksissa tuotteen kanssa kuten puhdashuoneen seinät ja lattiat, työtasot sekä oheislaitteet että pintoihin, jotka ovat kosketuksissa tuotteen kanssa esimerkiksi tuotantoastiat, kromatografiapylväät ja suodattimet. Ensin mainitut pinnat käsitellään puhdistamisen jälkeen yleensä desinfiointiainesumulla, jolloin päästään käsiksi alueisiin, jotka olisi muutoin mahdoton desinfioida. (emt. : 84.)

CDS-toimintojen käyttämien tuotteen kanssa kosketuksiin joutuviin pintoihin onkin eri lukunsa. Toimintojen on oltava taatun tehokkaita eikä käytettävistä aineista saa jäädä jälkeäkään käsitellyille pinnoille. Tämän takia toimintojen viimeisenä vaiheena onkin huuhtominen hyvin puhdistetulla vedellä, joka on yleensä WFI-vettä (water for injections). Tätä käsittelyä seuraa mahdollisesti autoklavointi. Pienten yksiköiden käsitteleminen CDS-toimintojen avulla on verrattain helppoa, mutta kun kyseeseen tulevat suuret järjestelmät, kuten fermentointilaitteet, suuret säiliöt sekä kiinteät putkistot, muuttuu toimintojen suorittaminen haastavammaksi. Näiden suurempien kompleksien käsittelyyn voidaankin käyttää CIP eli ”cleaning in place” menetelmää. Siinä kiinteän putkiston läpi johdetaan ensin pesuainetta, jonka jälkeen putkien kautta pumpataan WFI-vettä ja vielä kaiken päätteeksi samaisesta vedestä muodostettua höyryä. Suurten kromatografiapylväiden käsittely vaatii hieman monimutkaisempaa CIP-käsittelyä kuin edellä mainittujen laitteiden. (emt. : 84 –86.)

Bioteknisessä tuotannossa käytetään nykyään puhdistetun veden (purified water) lisäksi paljon WFI-vettä, joka asettaa myös tietyt vaatimukset tuotantolaitoksen putkistolle. WFI-vesi syötetään sen valmistamisen jälkeen astiaan, josta se johdetaan putkiston avulla läpi tuotantolaitoksen. Kierrettyään tuotantolaitoksen putkisto päättyy takaisin samaiseen tankkiin, mikä mahdollistaa veden jatkuvan virtaamisen putkiston lävitse. Jatkuva virtaaminen sekä se, että vettä pidetään 85 °C, ehkäisevät mikrobien kasvua. Putkisto on hitsattu yhteen ja sen rakentamisessa on vältetty kohtia, joihin vesi voi jäädä seisomaan. Lisäksi kaikki putkiston mutkat ovat loivia. Putkistoon liitetään usein myös UV-sädekäsittely-yksiköitä estämään bakteerien lisääntymistä. Edellä mainittujen asioiden lisäksi vaativuutta lisää myös se, että WFI-vesi aiheuttaa

korroosiota varsinkin 85 °C:ssa. Puhdistetun veden putkistojärjestelmät ovat jokseenkin samanlaiset kuin edellä mainitut, mutta koska kyseisen veden sallitut mikrobiarvot eivät ole yhtä tiukat kuin WFI-veden, ei putkistolle aseteta samanlaisia vaatimuksia. (emt. : 87–91.)

Tilat

Sekä lääkeaineiden että -valmisteiden valmistusta koskevissa hyvien tuotantotapojen oppaissa tähdennetään, että tuotantotilojen tulee sijaintinsa, suunnittelun ja rakenteen suhteen soveltua tuotantoon, edesauttaa huolto- ja puhdistustoimenpiteitä sekä estää sekaannusten ja kontaminaatioiden syntyä. Lisäksi näitä tiloja tulee ylläpitää hyvässä kunnossa. Oppaissa määritellään myöskin tiettyjä lääkeaineita tai -valmisteita, jotka vaativat erityishuomiota ja mitä aineita ei saa valmistaa samoissa tiloissa kuin lääkeaineita tai -valmisteita. Lisäksi oppaissa kehoitetaan kiinnittämään jo tilojen suunnitteluvaiheessa huomiota eri prosessivaiheiden vaatimiin puhtausvaatimuksiin sekä liikkumiseen tuotantoalueelta toiselle. (GM: 3 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 4 luku.)

Oppaissa kiinnitetään myös huomiota valaistukseen, viemärointiin, peseytymis- ja saniteettitiloihin sekä ilmanvaihtoon. Lisäksi määrätään laadunvalvontalaboratorion sijainnista, jonka pitää olla erillään itse tuotantotiloista, sekä muista laadunvalvontaan ja näytteenottoon liittyvistä alueista. Myös varastointi-, säilytys-, karanteeni-, tavarantoimitus- ja lähettämistilat sekä pakkaustilat saavat oman huomionsa oppaissa. (GM: 3 luku ja 2 liite, PE 007-1 ja GM 18 liite: 4 luku.)

Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa tähdennetään, että eläinten, hyönteisten ja asiattomien henkilöiden pääseminen tuotantotiloihin tulee estää. Oppaassa mainitaan myös, että punnituksille pitää olla omat tilat. Karanteenin voi oppaan mukaan hoitaa ilman fysikaalisia karanteeniolosuhteita, kunhan järjestelmä on yhtä tehokas. Lisäksi siinä painotetaan myös tulostettujen pakkausmateriaalien valvomisen tärkeyttä. (GM: luku 3.)

Lääkeaineita koskevassa ohjeistossa mainitaan hyödykkeiden (utilities) kuten höyryjen, kaasujen, paineistetun ilman, lämmityksen, tuuletuksen ja ilmastoinnin valvonnan tärkeydestä. Myös tuotannossa käytettävä vesi, syntyvä jätevesi ja muu jäte huomioidaan tässä oppaassa. Tilojen siivousta ja puhdistusta käsitellään myöskin tarkasti tässä oppaassa. (PE 007-1 ja GM 18 liite: 4 luku.)

Biologisia lääkevalmisteita valmistettaessa tulee kiinnittää erityistä huomiota, että tuotantoympäristössä olevien hiukkasten ja mikrobien valvonta vastaa kyseessä olevan tuotteen ja tuotantovaiheen vaatimuksia. Samoin pitää ottaa huomioon raaka-aineiden kontaminaatiotaso ja miten tämä vaikuttaa lopputuotteeseen. Biologisten lääkevalmisteiden ristikontaminaatioiden välttäminen voi edellyttää erityisiä toimenpiteitä kuten tiettyjen laitteiden ja tilojen omistamista tietyn tuotteen valmistukseen, kampanjatuotantoa ja suljettujen järjestelmien käyttöä. Edellä mainittuja toimenpiteitä tulee käyttää erityisesti silloin, kun käsitellään eläviä organismeja. Oppaassa mainitaan tarkemmin myös tuotteita, jotka vaativat erityisiä valmistustiloja ja joille sallitaan tiettyjä erityisoikeuksia. Tuotteen talteenoton (harvesting) jälkeen tehtävät tuotantovaiheet voidaan suorittaa samanaikaisesti samoissa tiloissa muiden tuotteiden kanssa, kunhan noudatetaan erityisiä varotoimia ristikontaminaatioiden välttämiseksi. Jotkin tuotteet pitää inaktivoida tai detoksifoida ennen kuin niitä saa prosessoida edellä mainitulla tavalla. Lisäksi luvussa otetaan huomioon tilojen paineistus, ilmanvaihto ja ilmansuodatus. Tilojen tulee myöskin olla suunniteltu edesauttamaan tehokasta puhdistamista ja dekontaminointia. Valmistajan pitää suunnitella ensisijainen sulkeminen (primary containment), joka tulee testata vuotoriskien varalta. (GM: 2 liite.)

Lääkeaineita avoimissa astioissa fermentoimalla tai soluviljelyn avulla valmistettaessa tulee käyttää bioturvallisuuskaappia tai samalla tavalla valvottua ympäristöä. Tuotteen keruuvaiheessa pitää tilojen ja laitteiden osalta kiinnittää huomiota kontaminaatioiden välttämiseen ja avoimia järjestelmiä käytettäessä pitää olosuhteiden olla sellaiset, että ne eivät vaaranna tuotteen laatua. Avoimien järjestelmien virusten poistamis- tai inaktivoimisvaiheet tulee tehdä alueilla, jotka ovat erillään muista tuotantotiloista ja, joissa on erillinen ilmankäsittelyjärjestelmä. Näin voidaan välttää virusten siirtyminen jo käsiteltyyn tuotteeseen. (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku.)

Laitteet

Laitteistoista oppaissa mainitaan, että niiden tulee olla asennettu, ylläpidetty ja suunniteltu niiden käyttötarkoituksen mukaisiksi ja edesauttamaan niiden puhdistusta ja huoltoa. Tämän lisäksi ohjeistetaan laitteiden puhdistuksessa. Oppaissa tähdennetään myöskin, että laadun ylläpitämisen takia tärkeät mittaus-, punnitus- ja valvontalaitteet pitää kalibroida tietyin väliajoin ja että niiden tulee soveltua käyttötarkoitukseensa. Myös tietokoneistetut järjestelmät saavat osansa oppaissa. (GM: 3 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 5 luku.)

Lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevässä oppaassa mainitaan erikseen, että laitteet tulee asentaa niin, että virheiden ja kontaminaatioiden mahdollisuus olisi mahdollisimman vähäinen. Lisäksi kaikki vajaatoimiset laitteet pitää, jos mahdollista, poistaa tuotantotiloista tai ainakin merkitä viallisiksi. (GM: 3 luku.)

Lääkeaineiden valmistusta koskevassa oppaassa mainitaan suurien laitteistojen merkinnästä sekä ohjeistetaan voitelu-, lämmitys ja jäähdytysaineista. Oppaassa suositellaan myös suljettujen laitteistojen käyttöä. Myös laitteistojen huoltoa, puhdistusta ja kalibrointia käydään läpi tarkasti tässä ohjeistossa. (PE 007-1 ja GM 18 liite: luku 5.)

Biologisten lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevässä liitteessä mainitaan, että laitteet tulee olla suunniteltu edesauttamaan puhdistamista ja dekontaminointia sekä säilyttämään viljelmät puhtaina ja kontaminoitumattomina. Putkistot, venttiilit ja suodattimet pitää olla myöskin suunniteltu edesauttamaan puhdistamista ja sterilisointia. Valmistajan tulee suosia paikallaan puhdistus- (clean in place) ja paikallaan sterilointi (sterilize in place) -järjestelmiä. Myös fermentorin venttiilit pitää pystyä steriloimaan kokonaan höyryllä. Ilmastointi suodattimien tulee olla hydrofobisia ja valiodoitu kestämään tietyn ajan. Kromatografiavälineet pitää myöskin sterilisoida tai puhdistaa erien välissä. Lisäksi samojen kromatografialaitteiden käyttämistä eri prosessivaiheissa tulee välttää. Myös käytettävien kolumnien hyväksymiskriteerit, käyttöikä sekä puhdistus- tai sterilisointimenetelmät pitää määrittää. (GM: 2 liite.)

Fermentoinnin avulla tuotettavien lääkeaineiden valmistuksessa tehtävissä aseptisten solusubstraattien, nesteiden, puskureiden tai kaasujen lisäämisessä tulee käyttää suljettuja tai suljettavia järjestelmiä. Jos tuottajasolujen lisääminen (inoculation) tai muut valmistusastiaan tehtävät siirrot tai lisäykset tehdään avoimissa astioissa, pitää laatia asiaankuuluvat toimintaohjeet ja ylläpitää valvontaa, jotta voidaan välttyä kontaminaatioilta. Lisäksi sekä soluviljelyssä että fermentoinnissa käytettävät laitteet tulee puhdistaa ja sterilisoida käytön jälkeen. Monen eri tuotteen valmistukseen käytettäville laitteille voidaan myös joutua suorittamaan lisätestauksia vaihdettaessa tuotetta. Näin voidaan välttyä ristikontaminaatioilta eri tuotteiden välillä. Myös tuotteen keruuseen ja puhdistamiseen käytettävät laitteet pitää puhdistaa käytön jälkeen. Erien välisen puhdistamisen voi jättää väliin, jos se ei vaaranna lääkeaineen laatua. Jos samoja laitteita käytetään eri tuotteita prosessoitaessa, voidaan keruuvaiheessa joutua käyttämään lisätestausta tai vain tietyille tuotteille omistettua kromatografointia. Virusten inaktivointi- tai poistamisvaiheissa ei tavallisesti käytetä samoja laitteita, mutta jos samoja laitteita käytetään, tulee ne puhdistaa ennen uudelleenkäyttöä. Virusten poistossa tai inaktivoinnissa on erityisen tärkeää, että virukset eivät siirry aikaisemmista puhdistusvaiheista myöhempisiin. (PE: 007-1: 18 luku.)

6.3 Dokumentointi ja ilmoittaminen

Tässä luvussa käydään läpi tuotantoon liittyvää dokumentointia ja ilmoittamista. Luvun alussa kerrotaan yleisiä tuotannon dokumentointiin liittyviä asioita. Tämän jälkeen katsotaan, mitä lainsäädännössä ja ohjeistoissa sanotaan dokumentoinnista ja ilmoittamisesta.

Dokumentointi

Olellaisena osana hyvien tuotantotapojen mukaiseen lääkkeiden valmistukseen kuuluu kaikenlainen dokumentointi. Sen avulla voidaan ehkäistä mahdollisia suullisen viestinnän aiheuttamia virheitä ja väärinkäsityksiä sekä toistaa tuotantovaiheet joka kerta samalla tavalla. Dokumentoinnin avulla voidaan myöskin jäljittää minkä tahansa

tuote-erän mikä tahansa tuotantovaihe ja selvittää jälkeenpäin, mitä kyseisessä tuotantovaiheessa on tehty. (Walsh 1998: 91-92) Tämä tietenkin edellyttää, että dokumentit ovat virheettömiä.

Lääkkeiden valmistuksessa käytettävät tai sen yhteydessä tehdyt dokumentit voidaan jakaa neljään eri tyyppiin: toimintaohjeisiin (SOP eli standard operating procedure), laatuvaatimuksiin, tuotantokaavoihin ja tuotanto- tai pakkausohjeisiin sekä pöytäkirjoihin. Näitä dokumentteja tehtäessä tulee kiinnittää huomiota, että niiden teksti on selvää ja yksiselitteistä. Toimintaohjeet, laatuvaatimukset sekä tuotantokaavat ja tuotanto- ja pakkausohjeet laaditaan ennen tuotannon aloittamista, koska niitä käytetään valmistuksessa. Ne ovat yleensä valvontahenkilöstön kirjoittamia sekä tuotantopäällikön ja/tai laadunvalvontayksikön päällikön hyväksymiä. Toimintaohjeet, laatuvaatimukset sekä tuotantokaavat ja tuotanto- ja pakkausohjeet pitää myös tarkastaa tasaisin väliajoin ja tarvittaessa päivittää ajan tasalle. Pöytäkirjat laaditaan valmistuksen yhteydessä. (emt. : 91-92.)

Toimintaohjeissa määritetään yksityiskohtaisesti, miten tietty toiminta tai prosessointi suoritetaan. Nämä määritelmät eivät yleensä ole sidottuja tiettyyn tuotteeseen, vaan ovat yleisiä. Esimerkkejä erilaisista toimintaohjeista ovat ohjeet, joissa selostetaan yksityiskohtaisesti askel askeleelta jonkun laitteen käyttö, ohjeet, joissa määritetään tarkasti tiettyjen laitteiden huolto- tai validointitoimenpiteet, ohjeet, joissa ohjeistetaan suoraan henkilöstöä (esimerkiksi pukeutumisesta ennen puhdashuoneeseen menoa) sekä ohjeet, jotka koskeva testausta tai analyysia. (emt. : 92.)

Laatuvaatimuksissa määritetään raaka-aineille tai tuotteelle asetetut kvantitatiiviset tai kvalitatiiviset vaatimukset. Raaka-aineiden laatuvaatimuksissa määritetään tarkasti esimerkiksi montako prosenttia aktiivista ainetta sen pitää tai kuinka pieniä määriä epäpuhtauksia se saa sisältää. Kaikille raaka-aineiden toimittajille lähetetään heidän toimittamiaan raaka-aineita koskevat laatuvaatimukset. Vastaanoton yhteydessä raaka-aineet siirretään karanteeniin ja laadunvalvontayksikkö varmistaa, että ne vastaavat niille annettuja laatuvaatimuksia. Jos raaka-aineet läpäisevät tarkistuksen, voidaan ne vapauttaa tuotantoon. Myös lopputuotteelle tulee laatia laatuvaatimukset. Koska lopputuotteet tuotetaan yleensä vastaamaan farmakopean asettamia vaatimuksia,

monet raaka-aineiden ja lopputuotteiden laatuvaatimukset onkin kopioitu suoraan farmakopeasta. (emt. : 92.)

Tuotantokaavan tulee sisältää tuotteen nimi, vahvuus ja tarkka eräkkö. Siinä pitää myös luetella kaikki tarvittavat raaka-aineet sekä tarvittavat määrät. Tuotanto-ohjeiden tulee taas nimensä mukaisesti sisältää askel askeleelta etenevät tuotanto-ohjeet. Niissä pitää myöskin mainita tuotannossa käytettävät laitteet ja tilat, joissa kukin tuotantovaihe suoritetaan. Lisäksi tuotanto-ohjeissa tulee mainita kaikki tärkeät asiat, joihin tulee erityisesti kiinnittää huomiota tuotannon aikana. Ohjeiden pitää olla laadittu siten, että teknisesti pätevä henkilö, joka ei tunne itse prosessia, pystyy suorittamaan tuotantotoimenpiteet onnistuneesti. Jokaisella tuotteella on myös omat pakkausohjeet, joissa määritetään käytettävät etiketit ja etiketin teksti sekä tarkat pakkausohjeet. Ohjeisiin pitää yleensä liittää kopio käytettävästä etiketistä helpottamaan pakkaajan tehtävää. (emt. : 92-93.)

Jokaisen tuote-erän jokaisesta tuotantovaiheesta tulee pitää riittävää ja tarkkaa pöytäkirjaa. Pöytäkirjoihin luetaan myös kaikki raaka-aineille tehtyjen laatuvaatimuskokeiden tulokset, erien tuotanto-, prosessointi- ja pakkauskirjanpito sekä massa- ja lopputuotteelle tehtyjen laadunvalvonnallisten toimenpiteiden tulokset. Pöytäkirjoja ja lopputuotteesta otettuja näytteitä pitää säilyttää tuotantolaitoksessa ainakin vuoden sen jälkeen, kun erän viimeinen käyttöpäivä on mennyt umpeen. Niitä voidaan näin käyttää tuotannossa mahdollisesti tapahtuneiden virheiden jäljittämiseen. Hyvien tuotantotapojen noudattamista valvovien tarkastusten yhteydessä tarkastaja tarkastaa yksityiskohtaisesti sattumanvaraisesti valittujen erien pöytäkirjat. (emt. : 93.)

Ennen jonkin tuotteen tuotannon aloittamista henkilökunnan tulee ottaa valokopio kyseisen tuotteen tuotantokaavasta ja -ohjeesta sekä pakkausohjeista. Valokopioon pitää kirjoittaa tuotettavan erän eränumero sekä päiväykset, milloin mikin kopiolla oleva tuotantovaihe on suoritettu. Tuotantovaiheessa vastuussa olevan henkilön tulee vahvistaa päiväykset nimikirjaimin. Tällä tavoin syntyy yksityiskohtainen tuotantokirjanpito. Kirjanpitoon pitää liittää myös erilaisia lisätietoja kuten punnitustuloksia ja taulukoita. Tuotantokirjanpidon lisäksi edellä mainitulla tavalla muodostetaan myös laadunvalvontakirjanpito. Koska kirjanpito on siirtymässä paperilta elektroniseen muotoon, on syytä kiinnittää huomiota, että tiedostoista otetaan

varmuuskopioita ja että pääsyä tietokoneistettuihin järjestelmiin valvotaan. (emt. : 93–94.)

Tuotannon kirjanpidon esittelyn jälkeen siirrytään käymään läpi, mitä lainsäädännössä sanotaan dokumentoinnista. Geenitekniikkalain mukaan toiminnanharjoittajalla on kirjaamisvelvollisuus. Se tarkoittaa sitä, että toiminnanharjoittajan tulee pitää kirjaa geenitekniikan avulla muunnettujen organismien käytöstä ja riskienarvioinnista. Geenitekniikan lautakunta voi pyytää nämä edellä mainitut tiedot geenitekniikalla muunnettujen organismien käytöstä suljetussa tilassa tehtävän ilmoituksen yhteydessä. (GTL: 10 §.)

Myös geenitekniikan lautakunnalla on geenitekniikkalain mukaan dokumentointivelvollisuus. Geenitekniikan lautakunta on velvollinen ylläpitämään geenitekniikan rekisteriä. Rekisteriin tallennetaan geenitekniikkalain mukaiset ilmoitukset ja niistä tehdyt päätökset. Siihen voidaan tallentaa myös muita tietoja, jotka ovat oleellista geenitekniikkalain määräysten ja säännösten noudattamisen valvonnan kannalta. (GTL: 26 §.) Geenitekniikan rekisterin sisällöstä ja sen käyttö ja tarkastusoikeuksista määrätään tarkemmin geenitekniikka-asetuksessa (GTA/MGTA: 33-35 §).

Sekä lääkevalmisteiden että -aineiden valmistusta koskevissa hyvien toimintatapojen oppaissa käsitellään dokumentointia laajasti. Niissä molemmissa tähdennetään, että dokumentointi tulee suunnitella, tehdä, tarkastaa, hyväksyä ja jakaa eteenpäin huolellisesti. Lisäksi kaikki dokumentteihin tehtävät muutokset pitää tehdä niin, että alkuperäinen merkintä on luettavissa ja muutokset on lisäksi päivättävä ja varmistettava allekirjoituksella. Dokumentointia käsittelevissä luvuissa käydään läpi myös laatuvaatimuksia, tuotantokaavoja ja -pöytäkirjoja, näiden sisältöä sekä dokumenttien säilyttämistä. Myös muiden pöytäkirjojen kuten pakkaamis- ja puhdistuspöytäkirjojen ylläpitoa käsitellään molemmissa oppaissa. (GM: 4 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 3, 6, 14 ja 15 luku.) Dokumentointia ovat myöskin erilaiset toimintaohjeet, joiden laatimista vaaditaan molemmissa oppaissa (GM: 4 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 4 - 5, 7 - 15 luvut). Lääkevalmisteiden valmistusta koskevassa oppaassa tähdennetään vielä, että eri dokumenttien laatimista, uusimista, korvaamista ja poistamista pitää valvoa erityisen muutoskirjanpidon avulla. (PE 007-1 ja GM 18

liite: 6 luku.) Biologisten lääkevalmisteiden valmistusta käsittelevässä liitteessä mainitaan, että valmistuksessa vaaditaan tarkkoja laatuvaatimuksia biologisille raaka-aineille. (GM: 2 liite).

Ilmoittaminen

Geenitekniikkalaissa ilmoituksella tarkoitetaan geenitekniikkalain mukaisia asiakirjoja, jotka toimitetaan geenitekniikan lautakunnalle (GTL: 3 §).

Toiminnanharjoittajan tulee ilmoittaa geenitekniikan lautakunnalle, jos suljetussa tilassa tapahtuva käyttö tai käytön olosuhteet muuttuvat. Lisäksi toiminnanharjoittajan tulee ilmoittaa geenitekniikan lautakunnalle käytetyn geenitekniikan avulla muunnetun organismin luokan muuttumisesta. (GTL: 11 §.)

Myös kaikista vaaratilanteista ja onnettomuuksista, jotka olisivat voineet aiheuttaa tai ovat aiheuttaneet ”geenitekniikalla muunnetun organismin vapautumisen suljetussa tilassa tapahtuvasta käytöstä [...] sekä jotka voivat tai olisivat voineet aiheuttaa vaaraa ihmisen terveydelle ja ympäristölle”, tulee ilmoittaa geenitekniikan lautakunnalle toiminnanharjoittajan toimesta. Sosiaali- ja terveysministeriö puolestaan huolehtii muille valtioille mahdollisesti annettavista onnettomuutta koskevista ilmoituksista. (GTL: 12 §.)

Geenitekniikalla muunnettujen organismien käyttö suljetussa tilassa vaatii kahden geenitekniikan lautakunnalle tehtävän ilmoituksen tekemistä. Ensinnäkin toiminnanharjoittajan tulee tehdä ilmoitus tiloista, joissa aiotaan harjoittaa edellä mainittua suljettua käyttöä. Tämä ilmoitus tulee tehdä ennen kuin tilat otetaan käyttöön ja ilmoituksessa on oltava muun muassa tiedot ”suljetun käytön luokasta, laitoksesta tai sen osasta sekä käytöstä, valvonnasta ja turvallisuudesta vastaavasta henkilöstä ja jätehuollosta”. (GTL: 14 §.) Ilmoituskäytännöstä ja ilmoituksen tarkemmasta sisällöstä määrätään tarkemmin geenitekniikka-asetuksessa (MGTA: 18 §).

Toinen ilmoitus, joka toiminnanharjoittajan tulee tehdä, koskee geenitekniikan avulla muunnettujen organismien käytön aloitusta. Toiminnanharjoittajan tulee tehdä ilmoitus aloitettaessa luokkiin 2-4 kuuluvien mikro-organismien suunniteltu käyttö suljetussa tilassa. Ilmoituksessa on ”esitettävä tiedot muun muassa muuntamisessa käytettävistä menetelmistä ja geenitekniikalla muunnetuista mikro-organismeista, käytön tarkoituksesta, selvitys turvatoimista sekä riskinarvioinnista”. Sosiaali- ja terveysministeriö voi säätää erillisellä asetuksella geenitekniikan avulla muunnettujen kasvien ja eläinten suljetussa tilassa aloitettavasta käytöstä. (GTL 14 a §.) Toisesta neljänteen luokkaan kuuluvien mikro-organismien käytön aloittamista koskevien ilmoitusten sisältö määritetään tarkemmin geenitekniikka-asetuksessa (MGTA: 19 § ja 20 §).

Geenitekniikan lautakunnalla on myös velvollisuuksia ilmoittamisen suhteen. Sen on ”toimitettava vuosittain Euroopan yhteisöjen komissiolle yhteenvetokertomus luokkiin 3 ja 4 kuuluvista suljetussa tilassa tapahtuvista käytöistä.” Ilmoituksen sisällöstä ja muusta siihen liittyvästä määrätään tarkemmin geenitekniikka-asetuksessa. (GTA/MGTA: 31 §)

Läkelain mukaan lääketehaalla on velvollisuus antaa Läkelaitokselle tämän pyynnöstä ”sellaisia lääkkeiden [...] valmistukseen [...] liittyviä tietoja ja selvityksiä, jotka ovat tarpeen Läkelaitokselle tässä [lääkelaki] tai muussa laissa säädettyjen tehtävien suorittamiseen” (LL: 89 §). Lääkeasetuksessa puolestaan määrätään, että Läkelaitokselle tulee ilmoittaa viipymättä mikäli lääketehaan vastuunalainen johtaja vaihtuu. (LA: 3 §.)

6.4 Valvovat elimet ja laadun valvonta

Tämän luvun tarkoituksena on esitellä lainsäädäntöä, ohjeistoja sekä tuotteiden laatua valvovia tahoja.

Valvovat elimet

Geenitekniikkalaissa sanotaan valvonnasta seuraavaa.

Sosiaali- ja terveysministeriö ohjaa ja valvoo yleisesti ja erityisesti terveyteen liittyvissä kysymyksissä tämän lain ja sen nojalla annettujen säännösten ja määräysten noudattamista. Ympäristöministeriö ohjaa ja valvoo tämän lain ja sen nojalla annettujen säännösten ja määräysten noudattamista geenitekniikalla muunnettujen organismienkäytöstä aiheutuvien ympäristöhaittojen ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. (GTL: 4 §.)

Geenitekniikkalaissa määrätyt tehtävät suorittaa geenitekniikan lautakunta. Geenitekniikkalaissa ja –asetuksessa määrätään geenitekniikan lautakunnan jäsenistä, työjärjestyksestä, päätösvaltaisuudesta ja asioiden käsittelystä, sihteeristöstä, kelpoisuusvaatimuksista sekä palkkioista ja korvauksista (GTL: 5 §, GTA: 3, 5-9 §). Geenitekniikka-asetuksessa luetellaan myös geenitekniikan lautakunnan tehtävät, joita ovat geenitekniikkalain mukaisten ilmoitusten käsittely, ohjeistus geenitekniikkalain soveltamisesta, geenitekniikkalain mukaisten määräysten antaminen, geenitekniikkalaissa mainittuna rekisteriviranomaisena toimiminen, geenitekniikkalain mukaisesta geenitekniikalla muunnettujen organismien käyttöä koskevasta valvonnasta huolehtiminen, geenitekniikan avulla muunnetun organismin käytön kieltäminen tai rajoittaminen, keskeyttämis- tai teettämisuhan ja uhkasakon määrääminen sekä muiden erikseen määrättyjen tehtävien hoitaminen. Lautakunnan tehtäviin kuuluu vielä lisäksi valmistella ”muille kotimaisille ja kansainvälisille viranomaisille annettavia geenitekniikalla muunnettuja organismeja koskevia lausuntoja” sekä edustaa valtiota kantamalla ja vastaamalla valtion puolesta ja

valvomalla ”tuomioistuimissa ja muissa viranomaisissa valtion etua ja oikeutta sille kuuluvissa asioissa, jollei toisin säädetä”. (GTA: 4 ja 15 §.)

Geenitekniikkalaissa säädetään myös asiantuntijaviranomaisista ja –laitoksista, joiden velvollisuuksiin kuuluu antaa geenitekniikan lautakunnalle lausuntoja ja toimia muuten asiantuntijoina (GTL: 6 §). Geenitekniikka-asetuksessa täsmennetään mitä asiantuntijaviranomaisilla ja -laitoksilla tarkoitetaan (GTA: 10 §). Sosiaali- ja terveysministeriön ja geenitekniikan lautakunnan lisäksi geenitekniikkalain ja sen nojalla annettujen määräysten, päätösten ja säännösten noudattamista valvoo myös tarkastajat. Tarkastajat ovat geenitekniikan lautakunnan määräämiä. (GTL: 7 §.) Geenitekniikka-asetuksessa määrätään tarkastajien lisäksi tarkastuksista. Siinä luetellaan mihin tarkastuksissa tulee kiinnittää huomiota sekä säädetään tarkastuspöytäkirjasta (GTA: 11-13 §).

Geenitekniikan lautakunta ja tarkastajat voivat antaa kieltoja tai rajoituksia. Näitä kieltoja ja rajoituksia voidaan antaa, jos laitoksen tai sen käyttöönoton tai geenitekniikan avulla muunnetun organismin ”voidaan perusteellisesti arvioida aiheuttavan merkittävää haittaa ihmisen terveydelle tai ympäristölle”. Myös suljetun käytön olosuhteiden olennaisesti muuttuessa tai toiminnanharjoittajan muutoin rikkoessa geenitekniikkalakia tai sen nojalla säädettyjä määräyksiä tai säädöksiä voidaan määrätä sanktioita. Edellä mainittujen ehtojen täytyessä geenitekniikan lautakunta tai tarkastajat voivat:

- 1) rajoittaa laitoksen tai sen osan käyttöönottoa tai geenitekniikalla muunnettujen organismien käyttöä suljetussa tilassa tai kieltää toiminnan kokonaan; tai [...]
- 3) kieltää toiminnanharjoittajaa jatkamasta tai toistamasta säännösten tai määräysten vastaista menettelyä tai määrätä toiminnanharjoittajan muutoin täyttämään laissa säädetyt velvoitteet. (GTL: 22 §.)

Edellä mainitulle kiellolle ja rajoitukselle voi hakea oikaisua geenitekniikan lautakunnalta. Oikaisuvaatimuksesta annetaan tarkempia ohjeita geenitekniikkalaissa ja –asetuksessa (GTL: 23 §, GTA: 14 §).

Valvontaa suorittaessaan geenitekniikan lautakunnalla tai tarkastajilla on tiedonsaanti- ja tarkastusoikeus sekä näytteensaanti- ja tutkimusoikeus (GTL: 27 ja 28 §). Riittävää valvontaa olisi mahdotonta suorittaa ilman edellä mainittuja oikeuksia. Geenitekniikan avulla muunnettujen organismien ja niiden käyttöä valvovat viranomaiset ovat myös oikeutettuja saamaan tarpeellista tietoa muilta viranomaisilta (GTL: 29 §). Geenitekniikan lautakunnalla on oikeus antaa kansainvälisten sopimusten mukaisia tietoja määrättyille tahoille (GTL: 30 §). Valvonnan osalta geenitekniikkalaissa käsitellään vielä virka-apua (GTL: 31 §), salassa pidettäviä tietoja (GTL: 32 ja 33 §), muiden hakijoiden tietoihin viittaamista (GTL: 34 §), yleisön kuulemista (GTL: 36 a §), sakkoja ja rangaistuksia (GTL: 38 ja 42 §) sekä muutoksenhakua (GTL: 44 §).

Geenitekniikka-asetuksessa käsitellään vielä biotekniikan neuvottelukuntaa, jonka tehtäviin neuvoa-antavana elimenä kuuluu:

- 1) edistää biotekniikan ja erityisesti geenitekniikan asioiden käsittelyssä yhteistyötä viranomaisten, alan tutkimuksen ja toiminnanharjoittajien kesken;
- 2) seurata ja edistää biotekniikkaa koskevaa kansainvälistä yhteistyötä;
- 3) seurata biotekniikkaa koskevaa kehitystä ja biotekniikan tutkimusta sekä biotekniikan terveys- ja ympäristövaikutuksia;
- 4) kehittää ja edistää biotekniikan tutkimusta, tiedotusta ja koulutustoimintaa; sekä
- 5) hoitaa muut ministeriöiden antamat biotekniikkaa koskevat tehtäväksiannot. (GTA: 38 §.)

Geenitekniikka-asetuksessa määrätään myös biotekniikan neuvottelukunnan asettamisesta ja sen jäsenistä (GTA: 37 ja 39 §). Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa 1158/2001 määrätään geenitekniikkalaissa olevien suoritteiden maksuista (A 1158).

Lääkelaisissa sanotaan valvonnasta puolestaan seuraavaa. ”Lääkehuollon yleinen suunnittelu, ohjaus ja valvonta kuuluu sosiaali- ja terveysministeriön alaisena Lääkelaitokselle.” (LL: 76 §) Laissa lääkelaitoksesta määrätään, että Lääkelaitoksen

tulee edistää ja ylläpitää lääkkeiden turvallisuutta (LLL: 1 §). Lääkelaitoksen tehtävänä on myös muun muassa lääkkeiden ennako- ja jälkivalvonnasta huolehtiminen sekä lääkkeiden valmistuksen ohjaus ja valvonta (LLL: 2 §).

Lääkelaitosta johtaa ylijohtaja, jonka välittömiä alaisia ovat toimintayksikön päälliköt (ALL: 2 §). Lääkelaitoksessa on myös lääkelautakunta, valvontalautakunta ja eläinlääkintälautakunta (ALL: 8 §). Lautakuntien koostumuksesta ja tehtävistä määrätään tarkemmin asetuksessa lääkelaitoksesta (ALL: 8 – 10 §). Lääkelaitokselle kuuluvista asioista päättää työjärjestyksen tai taloussäännön mukaisesti ylijohtaja, lautakunta tai muu virkamies (ALL: 6 §). Ne asiat, joita ei ole erikseen määrätty, ratkaisee ylijohtaja. Osastopäällikkö tai ylijohtaja voi myöskin ottaa ratkaistavakseen asian, joka olisi muuten jonkun virkamiehen ratkaistava. (ALL: 7 §.)

Valvonnan osalta Lääkelaitos huolehtii muun muassa, että lääketehaat tarkastetaan asianmukaisen lääkevalvonnan edellyttämin aikavälein. Tarkastusta suorittavan Lääkelaitoksen tarkastajan tulee päästä kaikkiin tarkastuskohteen tiloihin ja hänelle on esitettävä kaikki tämän vaatimat tarpeelliset asiakirjat. Tarkastajalle on myöskin luovutettava maksutta hänen pyytämät näytteet sekä mahdolliset jäljennökset asiakirjoista. Tarkastaja saa myös ottaa tarkastuksen aikana valokuvia. (LL: 77 §.) Lääkeasetuksessa annetaan ohjeita siitä, mihin seikkoihin tarkastuksen aikana tulee erityisesti kiinnittää huomiota (LA: 26 §). Tästä tarkastuksesta tulee laatia pöytäkirja, jonka sisällöstä ja muusta siihen liittyvästä määrätään tarkemmin lääkeasetuksessa (LA: 27 §).

Tarkastaja voi antaa tarkastuksessa havaittujen puutteiden korjaamista koskevia määräyksiä, joiden johdosta tulee välittömästi ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin (LL: 78 §). Edellä mainittuun määräykseen voi vaatia oikaisua Lääkelaitokselta. Oikaisuvaatimuksen sisällöstä annetaan tarkemmat ohjeet lääkelaiissa. Oikaisuvaatimuksen jättämisestä huolimatta, tulee asianomaisen ryhtyä määräyksessä annettuihin toimenpiteisiin. (LL: 79 §.) Lääkelaitos voi puolestaan edellä mainitun määräyksen noudattamatta jättämisen sekä tarkastuksessa tai muuten ilmenneiden epäkohtien seurauksena ”määrätä lääkkeiden valmistuksen lopetettavaksi lääketehaassa tai sen osassa” (LL 80 §). Rangaistuksista määrätään tarkemmin lääkelain pykälissä 96 ja 98.

Edellä mainittujen viranomaistahojen lisäksi Euroopan yhteisöjen neuvoston asetuksessa 2309/93 säädetään Euroopan lääkearviointivirastosta eli EMEA:sta (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Asetuksen mukaan ”viraston tehtävänä on sovittaa yhteen jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten sen käyttöön asettamat olemassa olevat tieteelliset voimavarat lääkkeiden arvioimiseksi ja valvomiseksi” (NA 2309/93: 49). EMEA:n kotisivuilla sen tehtäväksi mainitaan ihmisten ja eläinten terveyden suojeleminen ja edistäminen. Tämän tehtävän suorittamiseksi EMEA pyrkii Euroopan Unionin sisällä olevaa tieteellistä tietotaitoa mobilisoimalla tuottamaan korkealuokkaista lääkkeiden arviointia, neuvomaan tuotekehittelyssä ja jakamaan selkeää tietoa sekä lääkkeiden käyttäjille että alan ammattilaisille. Lisäksi se pyrkii valvomaan lääkkeiden turvallisuutta erillisen lääketurvallisuusverkoston (pharmacovigilance) avulla ja asettamaan tuotantoeläinten sisältämille lääkejäämille turvalliset rajat. Myös innovatiivisten lääkkeiden saannin helpottaminen kuuluu EMEA:n tehtäviin. (EMEA MISSION.)

Euroopan lääkearviointivirasto koostuu lääkevalmistekomiteasta, eläinlääkekomiteasta, sihteeristöstä ja hallintoneuvostosta, joista käsittelen tässä luvussa tarkemmin lääkevalmistekomiteaa. (NA 2309/93: 50 Artikla.) Lääkevalmistekomitean eli Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ”tehtävänä on valmistella [Euroopan lääkearviointi-] viraston lausunnot ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden arviointia koskevissa kysymyksissä” (NA2309/93: 50 Artikla). Tarkemmin komitean tehtävistä määrätään EY:n neuvoston asetuksen artiklassa 51. Komitea voi tehtäviään helpottaakseen perustaa erilaisia työ- tai asiantuntijaryhmiä sekä pyytää tieteellisiä ja eettisiä asioita koskevia yleisiä neuvoja joltain muulta taholta (NA 2309/93: 50 Artikla). Komitean jäsenistä, heidän tehtävistä sekä asiantuntijoista kerrotaan asetuksessa (NA 2309/93: 52 - 54 Artikla). CPMP:a kaikissa lääketuotteiden laatuun liittyvissä asioissa avustaa Quality Working Party (QWP), joka toimii yhteistyössä myös Biotech Working Party:n (BWP) kanssa (QWPhome). QWP:n antamia valmistukseen liittyviin ohjeisiin ja kannanottoihin voi tutustua tarkemmin internet osoitteessa <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>. BWP:n valmistelevat vastaavat ohjeet ja kannanotot löytyvät puolestaan osoitteesta <http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpfin.htm>.

Laadunhallinta, -varmennus ja -valvonta

Sekä lääkeaineiden että lääkevalmisteita koskevissa hyvien tuotantotapojen oppaissa käsitellään laajasti laadunhallintaa. Oppaissa painotetaan, että valmistajan tulee laatia laadunvarmennusjärjestelmä, jolla taataan tuotteen laatu. Järjestelmän pitää olla täysin dokumentoitu ja sen toteuttamiseen ja ylläpitämiseen vaaditaan koko henkilökunnan panostus. Lisäksi tuotteen laadun ylläpitämiseksi vaaditaan asianmukaiset resurssit kuten riittävästi tilaa ja laitteita sekä pätevää henkilökuntaa. (GM: 1 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 2 luku.) Lääkevalmisteiden valmistusta koskevan oppaan laadunhallintaa käsittelevässä ensimmäisessä luvussa mainitaan lisäksi valmistusluvan haltijan ja vanhemman johdon (senior management) vastuusta laadun ylläpitämisen suhteen sekä määritetään, mitä tarkoitetaan laadunvarmennuksella, hyvillä tuotantotavoilla ja laadunvalvonnalla sekä mitä niihin sisältyy. Lopuksi ensimmäisessä luvussa käsitellään vielä tuotteen laatuun vaikuttavien seikkojen säännöllistä tarkastamista. (GM: 1 luku.)

Laadunvalvonnasta vastaa molempien oppaiden mukaisesti itsenäinen laadunvalvontayksikkö. Laadunvalvontayksiköllä on lukuisia tehtäviä aina näytteenotosta tuotteiden ja materiaalien vapauttamiseen (GM: 1 ja 6 luku ja 8 liite, PE 007-1 ja GM 18 liite: 2, 7, 8 ja 11). Testausta sekä testauksessa käytettäviä laitteita ja reagentteja käsitellään oppaissa myöskin. Lääkeaineita koskevassa oppaassa mainitaan myös käytettävistä laatuvaatimuksista sekä analyysisertifikaateista. Lisäksi oppaissa käsitellään tuotteen stabiliteetin valvontaa ja testausta. (GM: 6 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 11 luku.) Lääkevalmisteita koskevan oppaan liite 16 käsittelee erikseen tuotteen vapauttamista.

Tuotannonaikainen valvonta näyttelee tärkeää osaa biologisia lääkevalmisteita valmistettaessa. Sen avulla varmistetaan tuotteen laadun säilyminen. Valvontatoimenpiteet, jotka ovat elintärkeitä tuotteen laadun kannalta ja joita ei voi tehdä lopputuotteelle kuten virusten poiston valvonta, tulee suorittaa sopivissa prosessin vaiheissa. Jossain tapauksessa on tarpeellista säilyttää riittävää määrää välituotenäytettä sopivissa olosuhteissa, jotta halutut valvontatoimenpiteet voidaan tarvittaessa toistaa tai varmistaa. Myös tiettyjen tuotantovaiheiden, esimerkiksi fermentoinnin, jatkuva valvomisen on tarpeellista. Valvonnasta saadut tiedot pitää

liittää eränvalmistuskirjanpitoon. Jos valmistusmuotona käytetään jatkuvaa viljelyä, tulee laadunvalvonnan vaatimuksiin kiinnittää erityistä huomiota. (GM: 2 liite)

Tuotannonaikaista valvontaa käsitellään myös fermentoinnin tai soluviljelyn avulla valmistettavien lääkeaineiden valmistusta käsittelevässä oppaassa. Siinä muun muassa luetellaan prosesseja, joita pitää yleisesti valvoa. Lisäksi oppaassa mainitaan, että ympäristöä ja laitteita tulee valvoa riittävästi, jotta kontaminaatioita ei pääsisi tapahtumaan. Tuotantoympäristön hyväksymiskriteerit ja valvonnan tiheys riippuu tuotantovaiheesta ja -olosuhteista. (PE 007-1 ja GM 18 liite: 18 luku.)

Validointi on olennainen osa laadun ylläpitämistä, joten ei ole ihme, että sitäkin käsitellään molemmissa hyvien tuotantotapojen oppaissa. Validoinnista tulee laatia suunnitelma, joka tulee tarkastuttaa ja hyväksyttää laadunvalvontayksiköllä. Suunnitelman sisällöstä ja syistä, miksi validointi pitää tehdä, ohjeistetaan tarkemmin oppaissa. Ennen prosessivalidoinnin aloittamista on syytä suorittaa kvalifiointi. Kvalifiointi koostuu suunnittelu-, asennus-, toiminta- ja suorituskäytännönvalifioinnista. Kvalifioinnin avulla otetaan selville ja dokumentoidaan, toimivatko kaikki laitteet niin kuin pitää. Prosessivalidointi voidaan suorittaa kolmella eri tavalla. Ennakoiva validointi tehdään ennen kuin tuotetta jaetaan eteenpäin. Lisäksi validointi voidaan suorittaa tuotannon aikana tai erikoistapauksessa takautuvasti. Oppaissa käsitellään prosessivalidoinnin lisäksi vielä puhdistusvalidointia ja analyttisten menetelmien validointia. (GM: 6 luku, 2 liite, 15 liite, PE 007-1 ja GM 18 liite: 12 luku.) Lääkevalmisteita koskevassa oppaassa puhutaan myös uudelleen kvalifioinnista ja validoinnista (GM: 15 liite).

Molemmissa oppaissa käsitellään myöskin valmistajan tekemiä muutoksia, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti tuotteeseen. Oppaissa kerrotaan muutoksia koskevista toimintaohjeista, muutoksen luonteesta sekä muutoksen aiheuttamasta lisätutkimuksista ja –toiminnoista. (GM: 15 liite, PE 007-1 ja GM 18 liite: 13 luku.) Lisäksi oppaissa käsitellään sisäisiä auditointeja (GM: 9 luku, PE 007-1 ja GM 18 liite: 2 luku).

Laissa lääkelaitoksesta määrätään vielä, että Lääkelaitoksella on oikeus ottaa näytteitä valmistajalta ilman korvausta lääkkeiden laadun valvontaa varten (LLL: 5 §).

7. Pohdinta ja tulevaisuuden näkymät

Kuten edellä on käynyt esille sekä lääkelainsäädännöllä että hyvien tuotantotapojen oppailla on ainakin yksi yhtenäinen päämäärä. Molempien tavoitteena on varmistaa ja ylläpitää lääkkeiden turvallisuutta (LL: 1§; GM: 1 luku; PE 007-1 ja GM 18 liite: 1 luku). Lääkelaki pyrkii tähän erillisten lupamenettelyjen ja vaatimusten kuten hyvien tuotantotapojen noudattamisen kautta. Ohjeistoissa taas annetaan suoria ohjeita. Geeniteknikkalain tavoitteena on taas suojata ihmisiä, ympäristöä, omaisuutta ja eläimiä itse tuotannon aikana (GTL 1§). Siinä ei siis aseteta mitään vaatimuksia itse tuotteelle ja sen laadulle. Yhteisenä päämääränä näillä kaikilla voidaan katsoa olevan ihmisten suojeleminen. Lähestymistavat ovat vain hieman erilaiset.

Tutkielmaa tehdessäni en huomannut mitään päällekkäisyyksiä lainsäädäntöjen välillä. Hyvien tuotantotapojen ohjeistoissa käsiteltiin suurelta osin samoja asioita, vaikkakin eri näkökulmasta. Näin ollen ei voida puhua varsinaisista päällekkäisyyksistä. Mielestäni jotain tärkeitä asioita löytyi vain toisesta ohjeistosta, vaikka samat asiat pätsivät yhtä hyvin niin lääkevalmisteisiin kuin lääkeaineisiin. Tämä koskee erityisesti laitteita, tiloja ja henkilökuntaa koskevia asioita. Lisäksi havaitsin suuria eroja ohjeistojen biologisten lääkevalmisteiden ja fermentoinnin avulla valmistettavien lääkeaineiden valmistusta koskevissa ohjeissa, vaikka niissä käsitellään samaa prosessia.

Hieman hämmennystä ja sekaannusta minulle aiheutti Lääkelaitoksen määräys 12/2002. Ensinnäkin määräyksessä puhutaan komission julkaisemasta oppaasta nimeltään ”Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products”, joka koskee lääkevalmisteiden valmistusta. Määräyksen linkki vie oppaalle, jonka nimi on ”Volume 4, Good manufacturing practices, Medicinal products for human and veterinary use”. Oppaan nimi poikkeaa siis määräyksessä annetusta nimestä. Toiseksi määräyksessä mainitaan lääkeaineiden valmistuksessa tulee noudattaa PIC/S:n opasta ”PIC/S GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients”. Määräyksessä ei kuitenkaan mainita, että PIC/S:n opas on sama kuin edellä mainitun Euroopan yhteisöjen komission lääkevalmisteiden valmistusta koskevan oppaan liite 18. Määräys on siis vanhentunut.

Työtä tehdessäni havaitsin myös erään eroavaisuuden geenitekniikkalain ja –asetuksen välillä. Tämän tutkielman kappaleessa 5.1 kerrotaan, että kun on kyse luokkaan 2 kuuluvasta suljetusta käytöstä, voidaan käyttö aloittaa sen jälkeen, kun ilmoitus on jätetty edellyttäen, että ”samoista tiloista aikaisemmin tehdyn ilmoituksen hyväksymisvaatimukset on täytetty”. (GTL: 16 §.) Geenitekniikka-asetuksessa määrätään puolestaan, että luokkaan 2 sisältyvä suljettu käyttö voidaan aloittaa heti ilmoituksen jättämisen jälkeen, jos tilat, joita ilmoitus koskee, on ”aiemmin hyväksytty luokkaan 2 tai sitä ylempään luokkaan kuuluvaan käyttöön” (MGTA: 21 §: 2 momentti). Mielestäni tässä on ero asetuksen ja lain välillä.

Euroopan unionissa on tätä tutkielmaa tehdessäni meneillään lääkelainsäädännön uudistus. Tämä uudistus koskee muun muassa EU:n asetusta 2309/03 ja direktiiviä 2001/83/EY. Nämä muutokset tulee sisällyttää myös Suomen lainsäädäntöön, joten lääkelaki ja –asetus tulevat myös muuttumaan. Lääkelakiin tullaan esimerkiksi sisällyttämään direktiivissä 2001/83/EC olevat säädökset kelpoisuusehdot täyttävästä henkilöstä. Nämä muutokset tulevat voimaan 1.5.2004 alkaen. Edellä mainittujen muutosten ohella CPMP:n nimi muuttuu CHMP:ksi (Committee for Human Medicinal Products) 1.5.2004 lukien. (Liisa Turakka 2004.) Muutokset tulevat siis vaikuttamaan myös tämän tutkielman sisällön paikkaansa pitävyyteen. Mielestäni tämä ei kuitenkaan tule vähentämään lopputyöni arvoa, koska olen työtä tehdessäni tutustunut melko perinpohjaisesti lääkkeiden valmistukseen liittyvään lainsäädäntöön ja ohjeistoihin, mikä oli eräs itselleni asettamani tavoite.

Lopuksi katsaus tulevaisuuteen. Tulevaisuudessa lääketeollisuuden prosessit osittuvat enenevässä määrin erilaisiin alihankintavaiheisiin, mikä luo uusia mahdollisuuksia pienille yrityksille. Suomessa on panostettu tiede- ja teknopolitiikan avulla biotieteen perustutkimukseen, mikä on auttanut Suomea kipuamaan lääketeollisuuden kehityksen eturintamaan. Lisäksi yliopistojen ja yritysten läheinen yhteistyö sekä ulkomaisten sijoittajien rantautuminen on edesauttanut lääketeollisuuden kehitystä Suomessa. Tekesin tukeman Lääkeklusteri-hankkeen mukaan vuonna 2010 Suomessa tulee olemaan noin 140 lääketeollisuuden yritystä, joiden työntekijämääräksi arvioidaan 14000. Lisäksi lääkemarkkinoilla arvioidaan olevan ”kymmenkunta uutta suomalaista lääkeinnovaatiota”. Vaikka lääkkeiden kehityksellä onkin keskeinen rooli, suurimpia

työllistäjiä tulevat olemaan teknologista osaamista tai teknologisia palveluja tarjoavat yritykset. Erityisesti biotekniikkaa tai lääketiedettä ja tietotekniikkaa yhdistävät palvelut nähdään erittäin lupaavina. (FP: 32 –34.) Tulevaisuus näyttää siis lupaavalta.

Lähteet

internet-aineistot

- A 492 Sosiaali- ja terveysministeriön asetus; N:o 492/2000;
<http://www.finlex.fi/lains/index.html>; 13.2.2003
- A 1158 Sosiaali- ja terveysministeriön asetus, N:o 1158/2001;
<http://www.finlex.fi/lains/index.html>; 19.2.2003
- ALL Asetus lääkelaitoksesta, N:o 132/1993,
<http://www.finlex.fi/lains/index.html>; 19.2.2003
- DIR 63 Euroopan yhteisöjen komission direktiivi 2003/63 EY;
<http://europa.eu.int/eurlex>; 15.2.2004
- DIR 83 Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi
2001/83/EC; http://europa.eu.int/eurlex/pri/fi/oj/dat/2001/l_311/l_31120011128fi00670128.pdf;
15.1.2004
- DIR 94 Komission direktiivi 2003/94/EC;
http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/pdfs-en/GMP_19_09_03.pdf; 15.1.2004
- EMEA MISSION EMEA Mission Statement;
<http://www.emea.eu.int/mission.htm>; 25.2.2004
- GM Volume 4, Good manufacturing practices, Medicinal products for human and veterinary use;
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>; 12.1.2004

GTA	Geenitekniikka-asetus, N:o 821/1995; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 13.2.2003
GTL	Geenitekniikkalaki, N:o 377/1995; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 6.8.2003
LA	Lääkeasetus, N:o 693/1987; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 4.3.2003
LL	Läkelaki, N:o 395/1987; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 4.3.2003
LLL	Laki läkelaitoksesta, N:o 35/1993; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 4.3.2003
MGTA	Valtioneuvoston asetus geenitekniikka-asetuksen muuttamisesta, N:o 491/2000; http://www.finlex.fi/lains/index.html ; 13.2.2003
MLHT	Määräys 12/2002, Lääkkeiden hyvät tuotantotavat; http://www.laakelaitos.fi/lainsaadanto/maaraykset/M122002.pdf ; 13.1.2004
NA 2309/93	Euroopan yhteisöjen neuvoston asetus 2309/93; Virallinen lehti nro. L214 24/08/1993 s. 0010- 0021; http://europa.eu.int/eurlex ; 15.2.2004
PE 007-1 JA GM 18 LIITE	PIC/S GMP Guide for Active Pharmaceutical ingredients; http://www.picscheme.org/pubs/pubs.htm ; 12.1.2004
PIC INT	http://www.picscheme.org/index.htm , 4.3.2003

QWPhome Quality Working party;
<http://emea.eu.int/Inspections/QWPhome.html>;
15.2.2004

Painetut aineistot

FP Farmasian Päivät 16.-18. 2001

Primrose, Twyman & Old Principles of Gene Manipulation; Blackwell Science
Ltd. 2001

Walsh Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology;
Chichester: Wiley, cop. 1998

henkilökohtainen tiedonanto

Professori Liisa Turakka; Lääkelaitoksen valvontaosaston päällikkö; 11.2.2004 ja
24.03.2004