

Question:

What manufacturing contamination risks are presented by the different pathogenic agents?

병원성 인자 유형별 제조 오염 리스크는?

Answer:

Manufacturing contamination risks presented by the different pathogenic agents can include the following:

병원성 인자별 제조 오염 리스크는 다음과 같다.

영양 상태 세균(Vegetative Bacteria)

Vegetative bacteria are actively growing and reproducing bacteria. If there are no steps in the manufacturing process to kill vegetative bacteria, they can proliferate and accumulate during drug ingredient processing.

영양 상태 세균은 활발하게 성장/복제되는 세균을 의미한다. 제조 공정에 영양 상태 세균을 죽이는 단계가 없다면, 의약품 성분 가공 시에 증식하여 축적될 수 있다.

독소 생산 미생물(Toxin-Producing Microorganisms)

Several genera and species of microorganisms are capable of producing toxins. Microbial toxins can be divided into two general groups: exotoxins and endotoxins. An exotoxin is a soluble protein excreted by a microorganism, including bacteria, fungi, algae, and protozoa. Exotoxins can include heat-stable toxins that remain active at temperatures as high as 100°C or heat-labile toxins that are readily inactivated by heat treatment. Exotoxins, especially heat-stable exotoxins, can remain in the ingredient throughout the manufacturing process and adversely affect patient health. An endotoxin is a component of the outer membrane of a Gram-negative bacterium. Unlike exotoxins, endotoxins are only released when the organisms are disrupted or destroyed. Endotoxins are heat- and chemical-resistant and, if injected, may induce reactions including febrile effect, hypotension, and shock.

여러 속과 종의 미생물이 독소를 생산할 수 있다. 미생물 독소는 크게 두 종류로 나뉜다. 엑소독신과 엔도독신이 그것이다. 엑소독신은 세균, 진균, 조류, 원생동물을 포함하여 미생물이 분비하는 가용성 단백질이다. 100°C의 높은 온도에서도 활성을 유지하는 열 안정성 독소와 열 처리에 의해 용이하게 불활화되는 열 취약성 독소가 있다. 엑소독신, 특히

열 안정성 엑소독신은 제조 공정 내내 잔류하여 환자 건강에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 엔도독신은 그람 음성 세균의 외막 성분이다. 엑소독신과 달리 엔도독신은 미생물이 파괴될 때만 방출된다. 엔도독신은 열과 화학물질 저항성이 크고, 체내에 들어가 발열 반응, 저혈압, 쇼크 등 여러 가지 반응을 유도할 수 있다.

포자 형성 세균(Spore-Forming Bacteria)

Spore-forming bacteria can be difficult to eliminate from the manufacturing environment because the spores may be extremely resistant to heat, freezing, extreme pH, desiccation, and chemicals. Spore-forming bacteria can produce exotoxins and can remain dormant without nutrients for extended periods. Spores can be resistant to harsh manufacturing processes that will kill vegetative bacteria. When dormant spores are re-introduced into an acceptable germination environment they can become active reproductive vegetative cells. Once spores germinate and begin reproducing as vegetative cells, production of exotoxins can occur in a short period of time.

포자 형성 세균은 제조 환경에서 제거하기 어렵다. 포자는 열, 동결, 극한 pH, 건조, 화학물질에 대한 저항성이 매우 크기 때문이다. 포자 형성균은 엑소독신을 생산할 수 있으며, 영양 성분이 없어도 상당한 기간 동안 휴면 상태로 존재할 수 있다. 영양 상태 세균을 죽이는 조건의 제조 공정을 거쳐도 포자가 존재할 수 있다. 휴면 상태의 포자가 적절한 환경에 다시 들어가면, 복제가 가능한 활성 영양 상태 세포가 된다. 포자가 영양 세포로 복제를 시작하면, 짧은 시간 안에 엑소독신이 생산될 수 있다.

진균/곰팡이(Fungi/Molds)

Molds are a subset of fungi that reproduce by releasing spores into the air which, if they land on a moist nutrient source or animal tissue, can germinate. Some species of molds produce toxic byproducts called mycotoxins. Mycotoxins can accumulate in animal tissues, rendering the affected organs/tissues unfit for use as a source of starting material for the production of animal-derived drug ingredients. It is important to prevent molds from growing in drug ingredients and when feasible and valuable remove all molds that may contaminate such ingredients.

곰팡이는 진균의 일종으로 포자를 대기로 방출하는데, 이 포자가 습하고 영양 성분이 있는 곳이나 동물 조직에 자리를 잡은 다음에 성장한다. 마이코톡신이라는 독성 부산물을 생산하는 곰팡이 종류도 있다. 마이코톡신이 동물 조직에 축적되기도 하는데, 이런 기관/조직은 동물 유래 의약품 성분 생산을 위한 출발 물질로 적합하지 않다. 의약품 성분에서 곰팡이가 자라지 못하게 방지해야 하며, 가능하고 가치가 있는 경우에는 의약품 성분을 오염시킬 수 있는 모든 곰팡이를 제거한다.

Yeasts, another type of fungi, can also be pathogenic or cause spoilage of an ingredient. 진균의 일종인 효모도 병원성을 나타내거나 성분을 손상시킬 수 있다.

바이러스(Viruses)

Although a virus can only multiply within its host, the inadvertent use of material from virus-infected animals or contact of the drug ingredient with virus-contaminated surfaces can transmit viral particles to patients. Virus survival rates differ based on virus type and variables associated with surface materials that become contaminated. On hard, nonporous surfaces, some virus species can survive and remain transmissible for days or weeks. The probability of an animal virus contaminating an animal-derived ingredient will depend on the viral load of the raw material (e.g., tissue, glands, blood) and the viral clearance capability of the drug ingredient manufacturing process. Both of these factors should be considered when assessing the risk of viral contamination of the ingredient.

바이러스는 숙주가 있어야 증식하지만, 바이러스에 감염된 동물에서 유래된 물질을 사용하거나 의약품 성분이 바이러스 오염 표면과 접촉하는 경우에 바이러스 입자가 환자에게 전파될 수 있다. 바이러스 생존율은 바이러스 종류, 그리고 오염 대상 표면 재질과 관련된 변수에 따라 다르다. 단단하고 구멍이 없는 표면에서 며칠이나 몇 주 동안 생존하고 전파성을 유지하는 바이러스 종도 있다. 동물 바이러스가 동물 유래 성분을 오염시킬 확률은 원료(예, 조직, 선, 혈액)의 바이러스 부하 수준과 의약품 성분 제조 공정의 바이러스 클리어런스 능력에 따라 다르다. 의약품 성분의 바이러스 오염 리스크를 평가할 때는 이 두 요소 모두를 고려해야 한다.

내부 동물 기생충(Internal Animal Parasites)

Transmission of internal parasites occurs from host to host through consumption of contaminated food or water. Parasites live and reproduce within the tissues and organs of infected hosts, and are often excreted in feces. Government inspectors are trained to look for internal parasites and prevent unhealthy animals from entering the food supply. Animals deemed fit for food consumption are inspected and certified as healthy.

오염된 식품이나 물의 섭취를 통해 기생충이 숙주에서 숙주로 전파될 수 있다. 기생충은 감염된 숙주의 조직과 기관에서 살며 증식하고 대변을 통해 배출되기도 한다. 검역 담당 공무원은 기생충을 검사하고 건강하지 않은 동물이 식품 생산에 사용되지 못하게 훈련을 받는다. 식품으로 적합한 동물은 검사를 거쳐 위생 증명을 받는다.

프리온(Prions)

Questions and Answers on CGMP for Drugs

Protection from prion contamination includes obtaining bovine meat and meat byproducts from animals not infected with Bovine Spongiform Encephalopathy and protecting against contamination of product with high-risk tissues, especially brain and spinal cord tissue. Drug manufacturers importing bovine material into the United States should be familiar with and adhere to all import eligibility requirements and government regulations pertaining to food and drugs. It is important that farms, slaughterhouses and renderers observe government regulations prohibiting the use of unhealthy animals in the food supply. Animals deemed fit for food consumption are normally inspected and certified as healthy in many countries.

프리온 오염 방지를 위해서는 BSE에 감염되지 않은 동물에서 고기와 고기 부산물을 확보하고, 특히 뇌와 척수 조직 등 고위험 조직에 오염되지 않도록 해야 한다. 소 유래 물질을 수입하는 의약품 제조업체는 식품 및 의약품과 관련된 모든 수입 기준과 정부 규정을 숙지하고 준수해야 한다. 농장, 도축장, 육류 처리 시설 모두 건강하지 않은 동물을 식품 공급에 사용하는 것을 금지한 정부 규정을 준수해야 한다. 식품으로 적합한 동물은 검사를 거쳐 위생 증명을 하는 나라가 많다.

Date: 1/27/2011