



Emilia CYWIŃSKA

Bioton S.A., Dział Naukowo-Technologicznego Wsparcia Produkcji,
emilia.cywinska@bioton.com



Radosław GŁADYSZ

Bioton S.A., Dział Naukowo-Technologicznego Wsparcia Produkcji,
radoslaw.gladysz@bioton.com



Renata SOBIESKA-ŻOŁADKIEWICZ

Bioton S.A., Dział Naukowo-Technologicznego Wsparcia Produkcji,
Dział Logistyki, renata.sobieska-
zoladkiewicz@bioton.com

O transferze technologii w przemyśle biofarmaceutycznym

On the technology transfer in biopharmaceutical industry



DOI: 10.15199/4.2024.3.6

Transfer technologii polega na przenoszeniu danego procesu lub technologii, wraz z pełną dokumentacją i specjalistyczną ekspertyzą, pomiędzy jednostką badawczą i produkcyjną lub dwoma jednostkami produkcyjnymi. Optymalizując transfer technologii, firmy farmaceutyczne mogą znacznie obniżyć koszty związane z wytwarzaniem oraz rejestracją produktów leczniczych. Jest to szczególnie istotne w przemyśle biofarmaceutycznym, gdzie wysoka cena terapii biologicznych ogranicza ich dostęp dla pacjentów.

Słowa kluczowe: przemysł farmaceutyczny, transfer technologii, biofarmaceutyki

Technology transfer involves the shift of a given process or technology, along with full documentation and specialized expertise, between a research and production unit or two production units. By optimizing technology transfer, pharmaceutical companies can significantly reduce the costs associated with the manufacture and/or registration of drug products. This is particularly important in the biopharmaceutical industry, where the high price of biological therapies limits their access for patients.

Key words: pharmaceutical industry, technology transfer, biopharmaceuticals

Wprowadzenie

Leki biologiczne, zwane również biofarmaceutykami, to grupa preparatów wytwarzanych przy użyciu technologii rekombinacyjnej w komórkach ssaków, bakterii lub drożdży [1]. Stanowią one szeroką i zróżnicowaną grupę farmaceutyków stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, choroby autoimmunologiczne czy nowotwory [2]. Obecnie w większości leków biologicznych substancją aktywną są białka, które mogą różnić się wielkością i złożonością - od stosunkowo małych i prostych, takich jak insulina, po bardziej skomplikowane jak przeciwciała monoklonalne [3].

W przeciwieństwie do większości konwencjonalnych leków otrzymywanych na drodze syntezy chemicznej, leki biologiczne to skomplikowane mieszaniny, których nie da się łatwo zidentyfikować i scharakteryzować. Ze względu na te różnice, biofarmaceutyki podlegają innym wymogom regulacyjnym, aby zapewnić ich odpowiednią jakość, bezpieczeństwo i skuteczność [4].

Lek biopodobny wykazuje podobieństwo do innego, już zatwierdzonego leku biologicznego (zwanego „lekiem referencyjnym”) pod względem struktury, aktywności biologicznej, skuteczności, bezpieczeństwa i profilu immunogenności [5]. Należy pamiętać, że lek biopodobny nie jest uważany za lek generyczny w stosunku do leku biologicznego. Wynika to głównie z naturalnej zmienności źródła biologicznego i różnic między jednostkami produkcyjnymi, co prowadzi do zmienności mikroheterogeniczności molekularnej [6]. W celu zapewnienia, że różnice te nie mają wpływu na bezpieczeństwo lub skuteczność leku, cały proces wytwarzania leku biopodobnego podlega ścisłym kontrolom. Choć dopuszczalne są pewne róż-

nice między lekiem biopodobnym a referencyjnym (np. postać użytkowa), ogólne cechy obu produktów muszą pozostać takie same. Gdy substancją czynną jest białko, jego sekwencja aminokwasowa i fałdowanie muszą być identyczne, ponieważ czynniki te głównie determinują aktywność biologiczną. W przypadku gotowego produktu leczniczego, wymagane jest aby droga podania oraz sposób dawkowania pozostały niezmienione [6].

W ciągu ostatniej dekady stosowanie farmaceutycznych produktów biologicznych znacznie wzrosło, jednak ich koszty ograniczają dostęp pacjentów do tych leków. Badania przeprowadzone w 57 krajach w latach 2012-2019 wykazały, że wprowadzenie leków biopodobnych obniżyło ich cenę zarówno tuż po wejściu na rynek jak i w perspektywie długoterminowej [7]. Rosnący popyt na leki biopodobne stworzył wiele możliwości dla firm farmaceutycznych w zakresie wprowadzania swoich własnych produktów. Jedną z najczęściej stosowanych praktyk w przemyśle biofarmaceutycznym jest transfer technologii między dwoma jednostkami, który znacznie obniża koszty wytwarzania.

W niniejszym artykule pragniemy przedstawić etapy transferu technologii w przemyśle biofarmaceutycznym w oparciu o doświadczenia Bioton S.A., polskiej firmy biotechnologicznej, która koncentruje się na rozwoju i produkcji biofarmaceutyków w obszarze opieki diabetologicznej. Wiedza specjalistyczna i doświadczenie były budowane w trakcie wielu projektów transferu technologii, w tym wytwarzania analogów insuliny. Efektem jest kompleksowa procedura (SOP – ang. *Standard Operating Procedure*), opisująca poszczególne etapy transferu technologii, przedstawione w poniższym tekście.

Transfer technologii

Zgodnie z wytycznymi ICH Q10 dotyczącymi farmaceutycznego systemu jakości: transfer technologii (TT) to transfer wiedzy o produkcie i procesie między rozwojem a produkcją lub między zakładami produkcyjnymi w celu osiągnięcia realizacji produktu [8]. Może się on odbywać w różnych formach, takich jak licencjonowanie, współpraca badawcza, sprzedaż patentów, szkolenia lub wspólne przedsięwzięcia [9]. Gdy proces jest przenoszony z jednego zakładu do drugiego, cała wiedza związana z produktem i propozycjami kontroli procesu jest przekazywana w tym samym czasie. Transfer może być przeprowadzony na każdym etapie prac badawczych i może odbywać się jednostką badawczą a produkcyjną lub pomiędzy dwoma jednostkami produkcyjnymi. Zasadniczo dzieli się go na 4 etapy (Rysunek 1):

- fazę inicjacji;
- fazę transferu;
- fazę zatwierdzenia;
- fazę zamknięcia.

Faza inicjacji

Na początku transferu technologii, w fazie inicjacji, podpisana jest umowa o zachowaniu poufności między jednostką wysyłającą (SU) a jednostką otrzymującą (RU). Taka umowa powinna być przygotowana w sposób zabezpieczający obieg dokumentów pomiędzy jednostkami w zakresie wszelkich szczegółów technologicznych i jakościowych do momentu podpisania umowy handlowej. W kolejnym kroku rozpoczynają się prace nad umową jakościową, uwzględniającą aspekty zasad GMP. Następnie przygotowany jest pakiet dokumentacyjny zawierający dokumenty ściśle związane z procesem, których przykłady przedstawiono na Rysunku 2.

Pakiet dokumentacyjny zawiera pełny opis procesu technologicznego przedstawiony w taki sposób, aby był on odtwarzalny na każdym etapie dla potencjalnego RU. Pozwala ona nie tylko uniknąć błędów, ale także zrekonstruować historię danej serii wytwarzania.

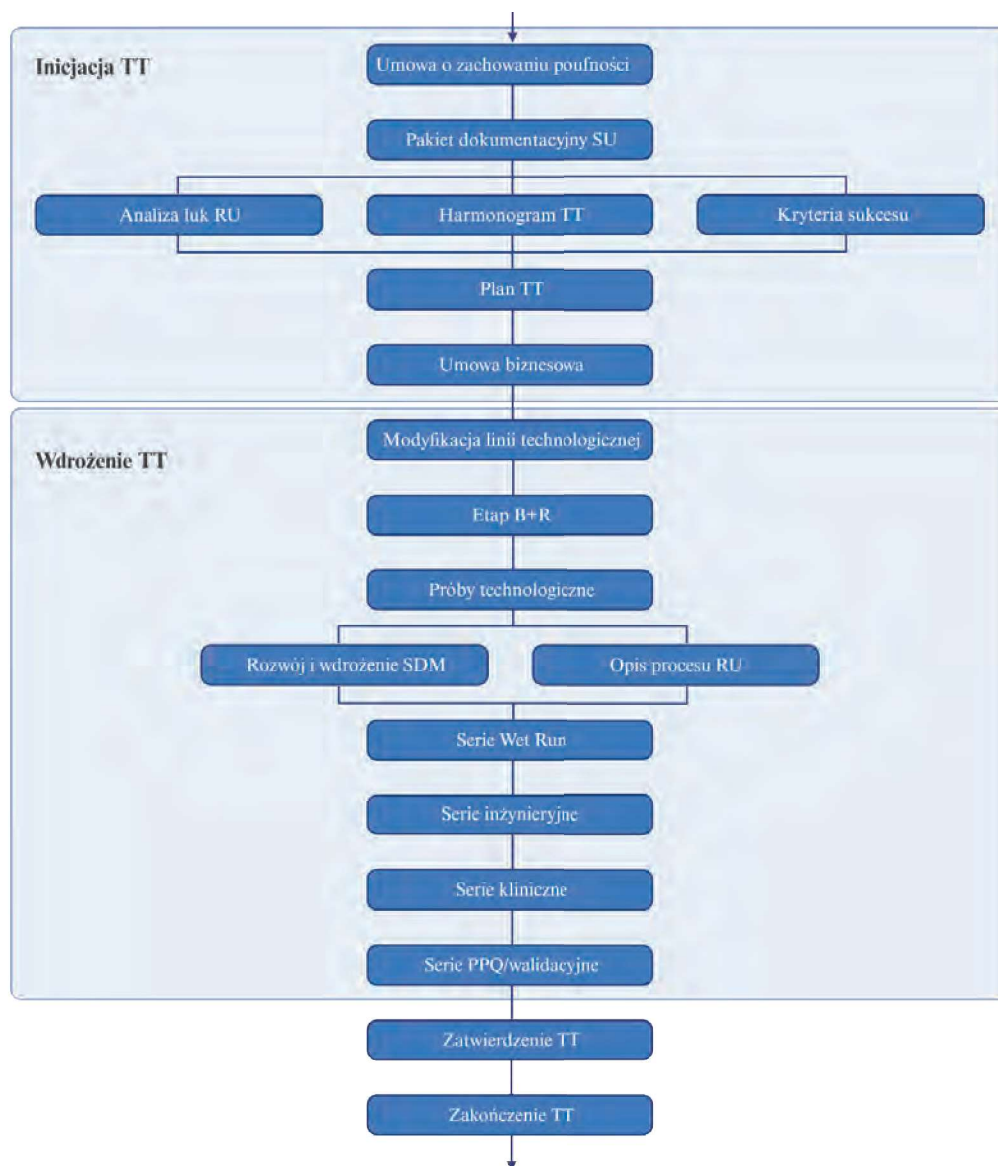
W trakcie kompletowania pakietu dokumentów następuje ich jednoczesna ocena przez RU pod kątem poprawności zawartych w nich informacji niezbędnych do rozpoczęcia transferu technologii. Na podstawie wymogów technicznych i dokumentacyjnych dostarczonych przez SU przeprowadzana jest wstępna ocena

gotowości RU do przyjęcia technologii. Następnie przeprowadzana jest analiza luk w połączeniu z udokumentowaną oceną ryzyka dla linii produkcyjnej (ocena dopasowania obiektu). W odpowiedzi na zidentyfikowane luki w dokumentacji i procesach należy opracować działania ograniczające ryzyko udanego transferu technologii.

Przed rozpoczęciem wytwarzania szarż inżynierskich wszelkie różnice zidentyfikowane podczas analizy luk powinny zostać usunięte, a analiza luk zaktualizowana w celu potwierdzenia akceptacji i późniejszej gotowości RU do transferu technologii. Równolegle z analizą luk należy określić harmonogram transferu technologii oraz kryteria sukcesu, których osiągnięcie będzie stanowić podstawę do rozliczania poszczególnych etapów projektu.

Na podstawie przygotowanego harmonogramu oraz określonych kryteriów sukcesu przygotowany jest Plan transferu technologii zawierający niezbędne informacje związane z realizowanym projektem, takie jak:

- dane jednostek zaangażowanych w transfer technologii (SU i RU),
- cel i zakres transferu technologii,
- opis procesu i produktu, który ma zostać przeniesiony,
- skład zespołu transferowego z rolami i obowiązkami poszczególnych członków zespołu,



Rysunek 1. Schemat przeprowadzenia transferu technologii wraz z podziałem na poszczególne etapy.

Tabela 1. Terminy związane z transferem technologii wraz z ich definicjami [11], [12] safe, and high-quality product. This is the first in a series of articles from the BioPhorum Operations Group (BPOG)

Termin	Definicja
Analiza luk	Metoda identyfikacji ryzyka w jednostce przyjmującej (RU). Pozwala na określenie wszelkich różnic i luk w RU, które uniemożliwiają skuteczną realizację procesu. Obejmuje ona elementy takie jak: aparatura, procedury czyszczenia i sterylizacji, procedury bezpieczeństwa i ochrony środowiska, postępowanie z surowcami i komponentami oraz kontrola jakości.
Jednostka przyjmująca (ang. <i>Receiving Unit</i> , RU)	Zaangażowana jednostka, do której ma zostać przeniesiony określony produkt, proces lub metoda.
Jednostka wysyłająca (ang. <i>Sending Unit</i> , SU)	Zaangażowana jednostka, z której ma zostać przeniesiony określony produkt, proces lub metoda.
Model w pomniejszonej skali (ang. <i>Scale Down Model</i> , SDM)	Reprezentacja komercyjnego procesu lub jego określonych etapów w mniejszej skali, bez użycia dużych ilości materiałów.
Plan transferu technologii (PTT)	Dokument zatwierdzony przez SU i RU, definiujący zadania i obowiązki oraz kryteria akceptacji dla ukończenia transferu technologii.
Przebieg próbny (ang. <i>Dry Run</i> , DR)	Przegląd instalacji, urządzeń i pomieszczeń produkcyjnych zgodnie z Zapisem Wytwarzania w celu potwierdzenia, że dokumentacja jest zgodna z możliwościami jednostki do realizacji procesu.
Przepis Wytwarzania (PW)	Kompleksowy dokument, który zawiera szczegółowe instrukcje dotyczące wytwarzania danego produktu leczniczego. Dla każdej serii wytworzonej według Przepisu Wytwarzania powstaje odpowiedni Zapis Wytwarzania Serii.
Serie inżynierskie	Serie wytworzone w pełnej skali, które mają zademonstrować wydajność procesu i atrybuty jakości w RU przed jego kwalifikacją.
Serie kliniczne	Serie wytworzone w pełnej skali przeznaczone do badań klinicznych. Na późniejszym etapie rozwoju mogą posłużyć również jako serie PPQ.
Serie komercyjne	Serie wytworzone w pełnej skali przeznaczone do komercyjnej sprzedaży.
Serie PPQ (ang. <i>Process Performance Qualification</i> , kwalifikacja wydajności procesu)	Serie wytworzone w pełnej skali potwierdzające, że proces produkcyjny, przeprowadzony według ustalonych parametrów, jest efektywny i odtwarzalny. Serie te są zawarte w dokumentacji rejestracyjnej finalnego produktu.
Serie walidacyjne	Serie wytworzone w skali komercyjnej w celu walidacji procesu zgodnie z opracowanym i zatwierdzonym protokołem walidacyjnym.
Serie Wet Run	Serie wytworzone za pomocą wody/buforu/mediów lub odpowiedniego roztworu zastępczego, który naśladuje produkt. Mają one na celu weryfikację procedur, poprawności kwalifikacji oraz wstępną walidację procesu.
Transfer technologii (TT)	Transfer wiedzy o produktach i procesach pomiędzy jednostką badawczą a produkcyjną lub między dwoma produkcyjnymi.
Zapis Wytwarzania Serii (ZWS)	Kompleksowy dokument rejestrujący wszystkie szczegóły procesu produkcyjnego określonej serii farmaceutyku. Zawiera informacje, takie jak użyte surowce, ustawienia aparatury, czas wykonania poszczególnych etapów, zastosowane procedury i przeprowadzone testy kontroli jakości.

- specyfika programu transferu technologii i wyników (w tym harmonogram TT i liczba planowanych serii transferowych),
- wykaz dokumentów wymaganych w SU,
- wykaz dokumentów, które mają zostać przygotowane przez RU,
- ocena gotowości RU do przyjęcia technologii wytwarzania,
- sposób w jaki SU szkoli personel RU.

Ostatnim krokiem w tej fazie jest sporządzenie i podpisanie umowy biznesowej, która zabezpiecza obie strony do czasu zakończenia transferu technologii.

Faza transferu technologii

Faza ta jest przeprowadzana zgodnie z Planem transferu technologii zatwierdzonym przez SU i RU. Należy podkreślić, że nie wszystkie etapy przedstawione na schemacie transferu technologii są obligatoryjne i w dużej mierze zależą od wymagań projektu i początkowych zdolności produkcyjnych jednostki przyjmującej. Cała faza transferu technologii składa się z następujących etapów:

Modyfikacja linii technologicznej

W wyniku przeprowadzonej w Fazie inicjacji analizy luk określone są działania, które należy podjąć, aby usprawnić lub umożliwić wprowadzenie technologii do RU. Mogą one dotyczyć zarówno modyfikacji już istniejących linii lub zakupu nowych urządzeń i zawsze powinny być koordynowane przez dedykowany zespół. Ze względu na rygorystyczne wymogi jakościowe stawiane biofarmaceutynom, wszelkie modyfikacje linii technologicznej powinny zezwolić na przeprowadzenie procesu wytwarzania zgodnie ze standardami GMP [13].

Etap badawczo-rozwojowy

Podobnie jak poprzedni etap, prace badawczo-rozwojowe mają za zadanie uzupełnić zidentyfikowane luki uniemożliwiające skuteczny transfer technologii. Prace te powinny zakończyć się uzupełnieniem lub stworzeniem odpowiedniej dokumentacji.

Próby technologiczne i szkolenie personelu

Przed rozpoczęciem prób technologicznych, jednostka przekazująca musi przeszkolić bezpośrednio zaangażowany personel RU. Szkolenie może odbywać się zarówno w formie teoretycznej, jak i praktycznej, zdalnie lub w jednostce SU. Instruktarz musi obejmować sekwencję procesu ze szczególnym uwzględnieniem parametrów krytycznych i kluczowych. Wszelkie niuanse procesu powinny być również wyszczególnione podczas szkolenia wraz z rozwojem technologii, historią jej zmian i wszelkimi po-

ważnymi odchyleniami napotkanymi podczas produkcji w jednostce przekazującej. Po zakończonym szkoleniu próby technologiczne należy prowadzić zgodnie z zakresami określonymi w planie transferu. Zebrane w ten sposób informacje posłużą do uzupełnienia najbardziej krytycznych braków, niezbędnych do rozpoczęcia opracowywania SDM i opisu procesu w RU. Po zakończeniu prób technologicznych należy sporządzić dedykowany raport podsumowujący wszystkie podjęte działania.

Rozwój i wdrożenie modelu w pomniejszonej skali (Scale Down Model)

Przed przystąpieniem do wytwarzania produktu leczniczego w skali komercyjnej należy opracować oraz pomyślnie wdrożyć i skwalifikować model procesu wytwarzania w pomniejszonej skali. Model tego typu jest niezwykle przydatny podczas etapu rozwoju, ponieważ pozwala na optymalizację procesu bez dużych nakładów inwestycyjnych. Właściwie zaprojektowany i naukowo uzasadniony SDM umożliwia ekstrapolację warunków procesowych w wielu skalach i z wykorzystaniem różnej aparatury. Aby zakwalifikować model w pomniejszonej skali należy wykazać, że produkt wytworzony z jego wykorzystaniem jest statystycznie porównywalny do produktu wytworzonego w skali komercyjnej [11], [15].

Tworzenie dokumentacji procesowej i jej weryfikacja za pomocą serii typu Wet Run

Na podstawie Pakietu dokumentacyjnego przekazanego przez SU, przeprowadzonych badań oraz prób technologicznych, jednostka przyjmująca przygotowuje własną dokumentację procesową, w skład której wchodzi [16]:

- bilans masowy obejmujący ilości i przepływy surowców oraz produktów pośrednich i ścieków/odpadów,
- diagram przebiegu procesu przedstawiający zaangażowany personel, wykorzystane surowce, półprodukty, oraz wygenerowane ścieki i odpady z podziałem na pomieszczenia, urządzenia i zbiorniki,
- opis kontroli wewnątrzprocesowej (IPC),
- strategię kontroli mikrobiologicznej
- plan pobierania próbek z uwzględnieniem próbek pobieranych rutynowo do analizy w Dziale Kontroli Jakości oraz próbek dodatkowych pobranych np. do badań w dziale Badawczo-Rozwojowym lub procesów wstępnej walidacji,
- zestaw Standardowych Procedur Operacyjnych, które w możliwie prosty i jednoznaczny sposób opisują realizację poszczególnych czynności na każdym etapie procesu wytwarzania,
- instrukcje obsługi dla wszystkich urządzeń,

Zapis Wytwarzania Serii

Przeprowadzenie serii typu Wet Run (jednej lub kilku, w zależności od PTT) ma na celu weryfikację procedur, poprawności kwalifi-

kacji oraz wstępną walidację procesu (np. badanie czasu przetrzymania, weryfikacja planu czyszczenia). Seria Wet Run musi kończyć się raportem zawierającym: wypełniony Zapis Wytwarzania Serii, odchylenia i badania, rzeczywisty bilans masowy oraz rewizję wniosków o zmianę. Wet Run oznacza serię, która w możliwie zbliżony sposób naśladuje docelowy proces lub jego fragment, pozwalając zweryfikować wytypowane parametry procesowe i funkcjonalności urządzeń przy jednoczesnym obniżeniu kosztów wytwarzania takiej serii. W praktyce odbywa się to poprzez zastąpienie drogich substancji występujących w procesie tańszymi odpowiednikami lub wodą.

Serie inżynierskie

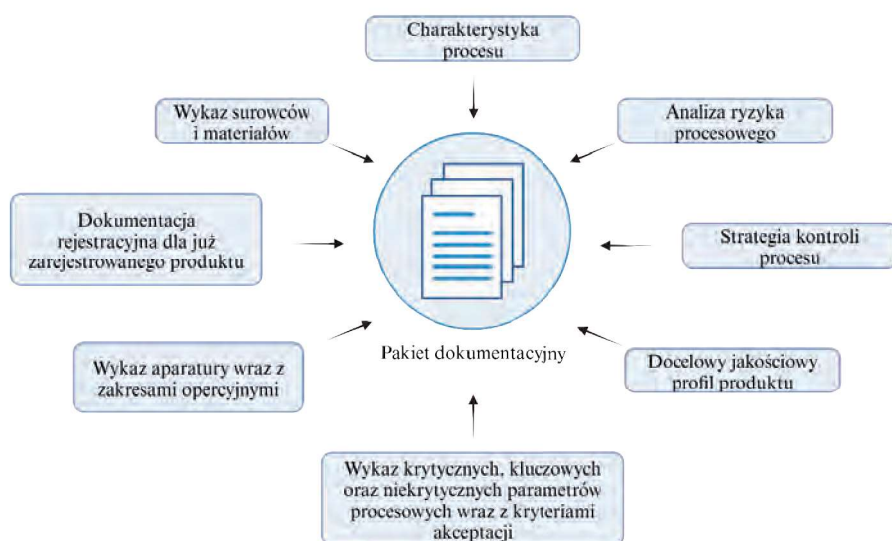
W celu weryfikacji założonych parametrów procesu i atrybutów jakościowych należy wykonać serie inżynierskie zgodnie z założeniami PTT. Ilość takich serii może być weryfikowana przez zespół ds. transferu technologii w porozumieniu z SU w celu zapewnienia wiarygodności danych i wypełnienia wszystkich luk w dokumentacji oraz skrócenia czasu i zmniejszenia kosztów transferu. Wszystkie serie inżynierskie muszą być udokumentowane za pomocą Zapisów Wytwarzania Serii. Na tym etapie należy również przeprowadzić badania walidacyjne w celu określenia wszystkich parametrów niezbędnych do rutynowej produkcji GMP. Testy te powinny rozpoczynać się od protokołu badawczego, a kończyć raportem z badań, zgodnie z procedurami wewnętrznymi. Wytwarzanie serii inżynierskich musi zakończyć się raportem zawierającym: uzupełniony Zapis Wytwarzania Serii, odchylenia i procedury wyjaśniające, rzeczywisty bilans masowy oraz rewizję wniosków o zmianę, które powinny być ujęte w ostatecznym Przepisie Wytwarzania.

Serie kliniczne

Serie kliniczne są wytwarzane w skali komercyjnej jednak są przeznaczone do badań bezpieczeństwa i skuteczności na wybranej grupie pacjentów. Ze względu na fakt, że na etapie wytwarzania serii klinicznych walidacja procesu nie zawsze może być kompletna, należy określić tymczasowe atrybuty jakościowe, parametry procesowe i metody kontroli wewnątrzprocesowej w oparciu o zasady zarządzania ryzykiem i doświadczenie jednostki z analogicznymi produktami. W miejscach, gdzie proces nie uległ kompletnej walidacji należy również wprowadzić dodatkowe testy kontroli jakości [17].

Serie PPQ/walidacyjne

Serie PPQ (ang. *process performance qualification*) mają za zadanie potwierdzić założenia i wstępne badania walidacyjne. Stanowią one ostatni krok przed rutynową produkcją GMP. Na tym etapie inicjowana jest Ciągła Weryfikacja Procesu, która za pomocą metod statystycznych pozwala na kontrolę i rewizję parametrów procesu. Następnie zatwierdzana jest gotowość RU do rozpoczęcia wytwarzania serii walidacyjnych i GMP. Po pozytywnej ocenie gotowości RU należy rozpocząć walidację procesu. Liczba serii walidacyjnych musi zostać ustalona przez zespół walidacyjny na podstawie analizy ryzyka, a walidacja procesu wraz z testami wspierającymi musi być przeprowadzona zgodnie z Centralnym Planem Walidacji. Po zakończeniu serii walidacyjnych przygotowany i zatwierdzany jest podsumowujący raport walidacyjny.



Rysunek 2. Przykładowy skład pakietu dokumentacyjnego.

Przyjęcie pakietu dokumentacji RU

Etap transferu technologii kończy się przyjęciem przez RU ostatecznych wersji dokumentów specyficznych dla SU. Wszystkie dokumenty niezbędne do zatwierdzenia są określone w PTT. Ostateczny pakiet dokumentów przygotowanych i przedłożonych przez RU musi zostać oceniony przez SU pod względem zgodności z procesem, jakością i dokumentacją rejestracyjną dla transferowanego produktu i procesu.

Faza zatwierdzania transferu technologii

Etap ten następuje po zrealizowaniu wszystkich zadań, które wchodzi w skład Fazy transferu technologii i sporządzeniu raportu podsumowującego. W tym etapie oceniana jest również gotowość do wdrożenia technologii do produkcji ciągłej.

Faza zamknięcia transferu technologii

Transfer technologii można uznać za zamknięty, gdy RU podpisze deklarację o przyjęciu technologii. Następnie dostarczana jest cała dokumentacja, która zawiera pisemne dowody przeprowadzonych działań, w tym wszystkie materiały, zastosowane metody i wyniki, a także uzasadnienie decyzji i zaleceń podjętych podczas transferu.

Podsumowanie

Transfer technologii to złożony i ściśle regulowany proces, którego sukces wymaga starannego planowania, dokumentowania i współpracy. Jego skuteczność ma kluczowe znaczenie w przemyśle farmaceutycznym, ponieważ zapewnia ciągłość produkcji leków, utrzymuje jakość i bezpieczeństwo gotowego produktu oraz zwiększa dostępność terapii poprzez obniżanie jej kosztów. Dodatkowo transfer technologii umożliwia podjęcie cennej współpracy naukowej, która komercjalizuje rozwiązania związane z unikalną własnością intelektualną. Zarówno jednostki z bardzo szerokim, regularnie odnawianym portfolio mogą być równie obiecującymi partnerami biznesowymi, jak te z mniejszą ofertą produktową, ale większym potencjałem innowacyjnym czy wieloletnim doświadczeniem rynkowym w produkcji i dystrybucji leków.

Mgr inż. Emilia CYWIŃSKA

Absolwentka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz Politechniki Bydgoskiej. Posiada doświadczenie w pracach badawczo-rozwojowych dotyczących substancji czynnych w kosmetykach, suplementach dietetycznych i lekach. Od 2023 r. związana z Bioton S.A gdzie jest zaangażowana jest w prace badawcze dotyczące transferu technologii i optymalizacji procesów produkcyjnych.

Dr inż. Radosław GŁADYSZ

Absolwent Politechniki Wrocławskiej i Politechniki Łódzkiej. Posiada doświadczenie w realizacji projektów badawczych z obszaru chemii biologicznej oraz formulacji leków zdobyte w trakcie studiów doktoranckich na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej oraz zagranicznych staży. Obecnie związany z Bioton S.A., gdzie jest zatrudniony jako Specjalista ds. Rozwoju w dziale MS&T.

Dr n. med. Renata SOBIESKA-ŻOŁĄDKIEWICZ

Absolwentka Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Ukończyła kierunek farmacji o profilu farmacji przemysłowej. Doświadczenie w dziedzinie biotechnologii zdobyła podczas stażu naukowego w Instytucie Biologii Farmaceutycznej w Bonn (Niemcy), następnie pracując jako dydaktyk w Katedrze i Zakładzie Technologii Środków Leczniczych i Biotechnologii na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Od ponad dwunastu lat związana jest z firmą Bioton S.A., gdzie współuczestniczy w tworzeniu nowych rozwiązań w zakresie rozwoju form gotowych leków oraz optymalizacji procesów wytwarzania jałowych, biotechnologicznych produktów leczniczych w skali przemysłowej.

Niniejszy artykuł powstał w ramach projektu POIR.01.01.01-00-0579_16 „Opracowanie innowacyjnej technologii wytwarzania krótko i długodziałających analogów insuliny mających zastosowanie w terapii cukrzycy” finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Otrzymano: 31.10.2024

Zaakceptowano: 17.12.2024

Zrecenzowano: 22.11.2024

Opublikowano: 31.12.2024

LITERATURA

- [1] Zelikin, A.N.; Ehrhardt, C.; Healy, A. M. Materials and methods for delivery of biological drugs *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 997-1007.
- [2] Bell, G. M.; Reynolds, G.; Isaacs, J. D. Biologic Therapies in Non-Rheumatic Diseases: Lessons for Rheumatologists? *Nat. Rev. Rheumatol.* **2011**, *7*, 507-516. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.106>.
- [3] Europejska Agencja Leków (EMA), Biosimilar medicines: Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview> Dostęp: 30 października 2024.
- [4] Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Biologicals, <https://www.who.int/health-topics/biologicals> Dostęp: 10 października 2024.
- [5] Europejska Agencja Leków (EMA), Guideline on similar biological medicinal products, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf Dostęp: 30 października 2024.
- [6] Europejska Agencja Leków (EMA), Biosimilars in the EU - Information Guide for Healthcare Professionals, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf Dostęp: 30 października 2024.
- [7] Chen, H.H.; Yemeke, T.; Ozawa, S. Reduction of Biologic Pricing Following Biosimilar Introduction: Analysis across 57 Countries and Regions, 2012-19. *PLOS ONE* **2024**, *19*, 1-15.
- [8] Europejska Agencja Leków (EMA), ICH Guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf Dostęp: 30 października 2024.
- [9] Knowledge for policy, What is technology transfer?, https://knowledge4policy.ec.europa.eu/technology-transfer/what-technology-transfer_en Dostęp: 30 października 2024.
- [10] Europejska Agencja Leków (EMA), ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf Dostęp: 30 października 2024.
- [11] Abraham, S. et al. Overview of Best Practices for Biopharmaceutical Technology Transfers. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2015**, *69*, 645-649.
- [12] Abraham, S. et al. Strategies for Maximizing Successful Drug Substance Technology Transfer Using Engineering, Shake-Down, and Wet Test Runs. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2015**, *69*, 650-657.
- [13] Nowicki, M.; Zimmer-Nowicka, J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkologia w praktyce klinicznej*, **2007**, *3*, 120-127.
- [14] Hock, S. C.; Kian, S. M.; Wah, C. L. Global Challenges in the Manufacture, Regulation and International Harmonization of GMP and Quality Standards for Biopharmaceuticals. *Generics Biosimilars Initiat. J.* **2020**, *9*, 52-60.
- [15] Europejska Agencja Leków (EMA), ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-and-manufacture-drug-substances-chemical-entities-and-biotechnological-biological-entities_en.pdf Dostęp: 30 października 2024.
- [16] Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), WHO guidelines on technology transfer in pharmaceutical manufacturing, <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1044-annex4-technology-transfer-in-pharmaceutical-manufacturing.pdf> Dostęp: 30 października 2024.
- [17] Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), WHO good manufacturing practices for investigational products, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1044-annex7-good-manufacturing-practices-for-investigational-products.pdf?sfvrsn=66b15a93_1&download=true Dostęp: 30 października 2024.