

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu

23/11/2012 AÑO XII

NÚMERO: 00-178
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 189/2012. Anexo No. 10. Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Biológicos. De la Regulación No. 16/2012. Directrices sobre las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

RESOLUCIÓN No. 189/ 2012

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre de 2012, del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos", donde se facultó al CECMED para controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la misma, así como proponer

cualquier modificación que considerara pertinente para su perfeccionamiento.

POR CUANTO: El desarrollo de la ciencia y la tecnología en Cuba y las exigencias del mercado internacional para los productos biológicos demandan el establecimiento de requerimientos de Buenas Prácticas específicos para estos productos, teniendo en cuenta no solo la experiencia acumulada en las inspecciones a la industria biofarmacéutica y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, sino también prácticas promulgadas por otras organizaciones (como la Agencia Europea de Medicamentos y la Convención de Inspección Farmacéutica) y Autoridades Reguladoras Nacionales de países productores de biológicos, como Canadá, Brasil y Argentina.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las "Buenas Prácticas para la fabricación de productos biológicos", disposición reguladora que se adjunta a la presente Resolución, formando parte integrante de la misma y que constituye el Anexo 10 de la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos", puesta en vigor por la Resolución No. 156/2012 del CECMED, de fecha 17 de septiembre de 2012.

SEGUNDO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del 15 de enero de 2013 y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

TERCERO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

COMUNÍQUESE a, a todas las empresas involucradas en cualquiera de las etapas de fabricación de productos biológicos para uso humano.

ARCHÍVESE, la presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulator, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

DADA en La Habana a los 20 días del mes de noviembre del año 2012.

“Año 54 de la Revolución”

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTÍA

Director General

| | |
|--|----------|
| 1. GENERALIDADES | 1 |
| 2. DEFINICIONES | 1 |
| 3. PERSONAL | 2 |
| 4. INSTALACIONES Y EQUIPOS | 3 |
| 5. INSTALACIONES PARA LOS ANIMALES Y CUIDADO DE ESTOS | 5 |
| 6. PRODUCCIÓN | 5 |
| SISTEMAS DE BANCOS CELULARES Y LOTES SEMILLAS | 7 |
| PRODUCTOS DE FUENTE ANIMAL | 7 |
| ALERGENOS | 7 |
| INMUNOSUEROS DE ORIGEN ANIMAL | 7 |
| VACUNAS | 8 |
| PRODUCTOS RECOMBINANTES | 8 |
| ANTICUERPOS MONOCLONALES | 8 |
| PRODUCTOS TRANSGÉNICOS DE ORIGEN VEGETAL | 8 |
| 7. CONTROL DE LA CALIDAD | 8 |
| 8. DOCUMENTACIÓN | 9 |
| ETIQUETADO | 9 |
| REGISTROS DE PRODUCCIÓN DE LOS LOTES | 9 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | 9 |

GENERALIDADES

1.1 La fabricación de los productos biológicos requiere consideraciones especiales relacionadas con la naturaleza de dichos productos y de los procesos involucrados, por lo que la forma en que estos medicamentos biológicos son producidos, controlados y administrados precisa ciertas precauciones adicionales.

1.2 A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan usando técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos. Estos procesos biológicos tienen una variabilidad intrínseca y, por lo tanto, no son constantes la gama ni la naturaleza de los subproductos. Como resultado, los principios de Administración de Riesgo a la Calidad (ARC) son especialmente importantes para esta clase de productos, y deben ser utilizados para desarrollar su estrategia de control en todas las etapas de la fabricación, con el fin de minimizar la variabilidad y reducir la posibilidad de contaminación y la contaminación cruzada.

1.3 El control de los productos biológicos casi siempre implica el empleo de técnicas analíticas biológicas, las cuales suelen tener una variabilidad mayor que las determinaciones físico-químicas. Un proceso de fabricación robusto es entonces crucial y los controles durante el proceso, así como el control de cambios, adquieren una importancia particular en la fabricación de productos biológicos, porque pudieran ocurrir fallas que tal vez no sean reveladas a través de las pruebas de control al producto final.

1.4 El propósito de este documento es definir los requisitos de Buenas Prácticas a cumplir en la fabricación de los productos biológicos destinados a circular en el país, ya sean nacionales o de importación, o reservados para la exportación.

1.5 El presente documento constituye un anexo a la regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos y es de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos biológicos.

1.6 Los procedimientos de fabricación abarcados por este Anexo incluyen:

- el crecimiento de microorganismos y células eucarióticas;
- la extracción de sustancias a partir de fluidos o tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales;
- técnicas de ADN recombinante (ADNr);
- transgénesis;
- técnicas de hibridomas;
- la propagación de microorganismos en embriones o en animales.

Los productos biológicos fabricados por estos métodos incluyen virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alérgicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, entre otros.

1.7 Esta regulación no establece normas detalladas para clases específicas de productos biológicos y por consiguiente hay que tener en cuenta las orientaciones pertinentes proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en particular, las Series de Informes Técnicos, que incluyen las pautas para determinados biológicos.

DEFINICIONES

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

2.1 **Adyuvante:** sustancia química o biológica que potencia, de forma no específica, la respuesta inmune frente a un antígeno.

2.2 **Agentes biológicos:** microorganismos, incluidos los modificados mediante ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean patógenos o no. Los agentes biológicos se pueden subdividir en los cuatro grupos de riesgos siguientes:

Grupo de riesgo I: tienen un escaso riesgo individual y comunitario, siendo muy poco probable que causen enfermedades en trabajadores saludables.

Grupo de riesgo II: presentan un riesgo individual moderado y comunitario limitado; pueden causar enfermedades pero normalmente no constituyen un riesgo serio para el trabajador saludable, la comunidad y el medio ambiente.

Grupo de riesgo III: representan un riesgo individual elevado y comunitario bajo, suelen provocar enfermedades graves, no propagándose de ordinario de una persona infectada a otra, pero usualmente existen medidas profilácticas y tratamiento específico eficaz.

Grupo de riesgo IV: son exóticos para el territorio nacional y presentan un elevado riesgo individual y comunitario, suelen provocar enfermedades graves en las personas, pudiendo propagarse fácilmente de un individuo a otro directa o indirectamente. Usualmente, no existen medidas profilácticas ni tratamiento específico eficaz.

2.3 Antígenos: Sustancias (por ejemplo, toxinas, proteínas extrañas, bacterias, células de los tejidos), capaces de inducir la formación de anticuerpos específicos.

2.4 Área contenida: área construida y operada (y equipada con medios adecuados para manejar y filtrar el aire) de manera que se evita la contaminación del ambiente externo por agentes biológicos procedentes de dicha área.

2.5 Banco celular:

Sistema de banco celular: sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto mediante cultivos de células derivadas de un mismo banco celular maestro (plenamente caracterizado en cuanto a identidad y ausencia de contaminación). Se usa cierto número de envases del banco celular maestro se utiliza para preparar un banco celular de trabajo.

Banco celular maestro: cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, procesado y conservado de manera que se evite la contaminación y se garantice su uniformidad y estabilidad.

Banco celular de trabajo: cultivo de células derivado del banco celular maestro, destinado a la preparación de cultivos celulares de producción, bajo condiciones de cultivo definidas.

2.6 Contención: acción de confinar un agente biológico u otra entidad dentro de un espacio definido.

Contención primaria: sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente de trabajo inmediato. Entraña el uso de recipientes cerrados o de cámaras de seguridad biológica, junto con procedimientos de operación seguros.

Contención secundaria: sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente externo o a otras áreas de trabajo. Entraña el uso de recintos cerrados con un diseño especial de la circulación del aire, de esclusas neumáticas o esterilizadores para la salida de los materiales, y de procedimientos de operación seguros. En muchos casos puede reforzar la eficacia de la contención primaria.

2.7 Cosecha: Procedimiento mediante el cual se recuperan las células, los cuerpos de inclusión o sobrenadantes crudos que contienen el ingrediente activo no purificado.

2.8 Cultivo celular: resultado del crecimiento *in vitro* de células específicas aisladas a partir de organismos multicelulares.

2.9 Cultivo continuo: Proceso en el cual el crecimiento de las células es mantenido reemplazando periódicamente una porción de las células y de medio de cultivo, de forma que no exista ningún retraso o fase de saturación.

2.10 Cultivo puro: Caldo o medio de cultivo que contiene un solo tipo de microorganismo.

2.11 Destoxificación: Conversión de toxinas bacterianas a toxoides (derivados no tóxicos pero inmunogénicos de las toxinas) por tratamiento químico

2.12 Fermentación: Proceso mediante el cual las células o los microorganismos son cultivados en un recipiente (biorreactor o fermentador), en medio líquido o sólido.

2.13 Hapteno: molécula de bajo peso molecular que no es en un antígeno en sí, a menos que sea conjugado con una molécula transportadora.

2.14 Hibridoma: línea celular inmortalizada, normalmente obtenida por la fusión de linfocitos B con células tumorales que secretan anticuerpos (monoclonales) deseados.

2.15 Inactivación: Remoción de la infectividad de microorganismos por modificación física o química.

2.16 Lote semilla:

Sistema de lote semilla: sistema en que los sucesivos lotes de un producto derivan del mismo lote semilla maestro a un nivel determinado de pases. Para la producción ordinaria, se prepara un lote semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro.

Lote semilla maestro: cultivo de un microorganismo distribuido a partir de un solo producto a granel en envases en una sola operación de manera tal que se asegura la uniformidad, la ausencia de contaminación y la estabilidad.

Lote semilla de trabajo: cultivo de un microorganismo distribuido a partir del lote semilla maestro, empleado en la producción. Los lotes semilla de trabajo se distribuyen en envases y se almacenan bajo condiciones definidas.

2.17 Transgénico: organismo que contiene un gen extraño en su componente genético normal para la expresión de materiales farmacéuticos biológicos.

PERSONAL

3.1 El establecimiento de fabricación y su personal estarán dirigidos por una persona que domine las técnicas de la fabricación de productos biológicos y que conozca los principios científicos en que se fundamentan esas técnicas. El personal

incluirá especialistas con una formación adecuada a los productos fabricados en el establecimiento.

3.2 Las personas responsables de la Calidad y la Producción poseerán la formación y experiencia práctica necesarias para ejercer las funciones de coordinación y gerencia del personal y/o proceso a cargo.

3.3 Se seleccionará con cuidado al personal que trabajará en las áreas limpias, para asegurarse que cumplirá las normas prácticas adecuadas y que no sufre ninguna enfermedad o trastorno que pudiera comprometer la integridad microbiológica, o de otro tipo, del producto.

3.4 Son esenciales los más altos niveles de limpieza e higiene personal. Se dará instrucciones al personal de informar sobre cualquier trastorno (por ejemplo, tos, resfriados, piel o cabellos infectados, heridas, fiebre de origen desconocido, diarrea) que pueda provocar la diseminación de cantidades o tipos anormales de microorganismos en el ambiente de trabajo. Se realizarán exámenes médicos del personal para detectar esos trastornos antes de su contratación y periódicamente después de ésta.

3.5 Toda modificación del estado de salud que pudiera afectar en forma adversa la calidad del producto exige excluir a la persona en cuestión del trabajo en los locales de producción.

3.6 El personal asignado a la producción, el mantenimiento, los ensayos y el cuidado de los animales, así como los inspectores, será inmunizado con las vacunas apropiadas y sometido a chequeos médicos periódicos, que incluirán, cuando sea pertinente, pruebas para detectar signos de tuberculosis activa. Además del riesgo de la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas activas o alérgenos, es necesario evitar la posible contaminación de un lote de producción con estos agentes.

3.7 Cuando se fabrican vacunas BCG y productos a base de tuberculinas, el acceso a los locales de producción estará restringido a personal monitoreado cuidadosamente mediante exámenes médicos periódicos (donde se verifique, por ejemplo, el estado inmunológico y/o efectúen radiografías de tórax).

3.8 En el caso de la fabricación de productos derivados de sangre, plasma o tejidos humanos, se inmunizará a los trabajadores contra la hepatitis B.

3.9 Cuando se esté trabajando en las áreas limpias estará presente solo la cantidad mínima de personal necesario. En la medida de lo posible, los procedimientos de inspección y control se efectuarán fuera de esos locales.

3.10 Durante la jornada de trabajo, el personal no pasará de locales donde se manipulan microorganismos vivos, organismos genéticamente modificados, toxinas o animales, a instalaciones donde se trabaja con otros productos u organismos. Si el paso es inevitable, se seguirán medidas de control de la contaminación, las que estarán claramente definidas y basadas en los principios de Administración de Riesgo a la Calidad. Dichas medidas considerarán el cambio de vestimenta y calzado.

3.11 Personas ajenas no accederán a los locales de producción, excepto para propósitos esenciales y, en este último caso, estarán provistas de ropa protectora esterilizada.

3.12 El personal asignado a la fabricación será distinto del personal responsable del cuidado de los animales.

3.13 Para garantizar la alta calidad de los productos fabricados, el personal se capacitará en el empleo de prácticas adecuadas de laboratorio y fabricación, así como poseerá conocimiento sobre campos científicos afines, tales como la biología, bacteriología, virología, biometría, química, medicina, farmacología, inmunología y veterinaria.

3.14 Todo el personal empleado en las áreas donde se fabrican productos biológicos (incluyendo aquellos relacionados con las tareas de limpieza, mantenimiento y control de calidad, así como con el manejo de los animales) recibirá capacitación y reentrenamiento periódico, incluyendo cualquier medida de seguridad específica para proteger al producto, personal y medio ambiente.

3.15 Se llevarán registros de la capacitación y se realizarán evaluaciones periódicas de la eficacia de los programas de capacitación.

INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1 Las instalaciones estarán situadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas para adecuarse a las operaciones que se realizarán en ellas. Los laboratorios, los locales para las operaciones y todos los demás edificios y áreas (incluidos los destinados a los animales) que se usan para la fabricación de productos biológicos, estarán proyectados de manera que reúnan las mejores condiciones de higiene y protección contra el polvo, los insectos, roedores, etc., y deberán construirse con los materiales más convenientes para estos fines.

4.2 Las instalaciones proporcionarán el espacio suficiente para las operaciones que se realizarán y permitirán la continuidad eficiente del trabajo, así como la comunicación y supervisión eficaces.

4.3 Las superficies interiores (paredes, piso, techos) serán lisas y no presentarán grietas; no desprenderán partículas y podrán ser limpiadas y desinfectadas con facilidad.

4.4 Se evitarán los desagües y, a menos que sean esenciales, no se instalarán en los locales asépticos. Cuando se instalen, estarán provistos de sifones eficaces y fáciles de limpiar, con interruptores para evitar la contracorriente. Los sifones pueden contener dispositivos eléctricos de calentamiento u otros medios para la desinfección.

4.5 Se evitará la instalación de fregaderos en las áreas limpias. Cuando sea imprescindible su instalación, estos serán de un material adecuado, como el acero inoxidable sin rebosadero, y estarán provistos de agua de calidad apropiada. Se tomarán las precauciones necesarias para evitar la contaminación del sistema de desagüe con efluentes peligrosos.

4.6 Se evitará la diseminación en el aire de microorganismos patógenos y virus usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso de producción, incluidos los provenientes del personal.

4.7 Los sistemas de calentamiento, ventilación y acondicionamiento del aire (CVAA), estarán diseñadas, construidas y mantenidas para garantizar una temperatura y humedad relativa satisfactorias, minimizar el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de producción y tener en cuenta la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora. Es posible que las unidades manejadoras de aire sean específicas para un área. Basado en los principios de Administración de Riesgo a la Calidad se considerará el uso de unidades manejadoras de aire sin recirculación, es decir, con 100 % de aire fresco.

4.8 No se recirculará el aire de los locales donde se realicen operaciones con agentes patógenos; cuando se trate de microorganismos clasificados en un grupo superior al Grupo de Riesgo II, el aire se evacuará a través de filtros esterilizantes, cuyo funcionamiento y eficiencia se verifiquen periódicamente. Los filtros utilizados, una vez descartados, se incinerarán.

4.9 Las instalaciones estarán en buenas condiciones y serán examinadas con regularidad para efectuar reparaciones donde y cuando sea necesario. Se tendrá especial cuidado en asegurar que las operaciones de reparación o mantenimiento no afecten los productos.

4.10 Los edificios y locales poseerán buenas condiciones de limpieza e higiene en todo momento. Su diseño permitirán una efectiva limpieza y descontaminación.

4.11 Los locales utilizados para efectuar pruebas con animales o microorganismos, así como los empleados para el trabajo con materiales de tejidos animales y microorganismos no requeridos en el proceso de fabricación en curso, estarán separados de las instalaciones usadas en la fabricación de productos biológicos estériles y poseerán sistemas de ventilación completamente independientes y personal dedicado.

4.12 El grado de control de la contaminación ambiental con partículas y microorganismos en las instalaciones de producción se adaptará al producto y proceso de producción, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de las materias primas y los riesgos para el producto. El programa de monitoreo ambiental se complementará con la inclusión de métodos que permitan detectar la presencia de microorganismos específicos (es decir, levaduras, hongos, bacterias anaerobias, etc.) donde lo indique la evaluación de riesgos.

4.13 Cuando se utilicen procesos abiertos (por ejemplo, establecimiento o expansión del banco celular o del lote semilla) o procesos asépticos (por ejemplo, adición de suplementos, medios de cultivo, buffers, gases, manipulaciones en la fabricación de productos de terapia avanzada), se tomarán medidas sobre la base de los principios de Administración de Riesgo a la Calidad, con vistas a prevenir la contaminación de los productos. Al seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados, estos principios de Administración de Riesgo considerarán los requisitos

establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles vigentes.

4.14 La disposición y el diseño de las instalaciones y el equipamiento permitirán la limpieza y descontaminación efectiva (por ejemplo, por fumigación). Se validará la efectividad de los procesos de limpieza y descontaminación.

4.15 Todas las etapas de fabricación que involucren la manipulación abierta de materias primas o productos serán desarrolladas en áreas limpias o bajo protección local apropiada (por ejemplo, en cabinas de flujo de aire unidireccional).

4.16 Se utilizarán instalaciones y equipos dedicados para la producción de vacuna la BCG, para la manipulación de organismos vivos usados en la producción de tuberculinas y para los organismos vivos de los niveles de bioseguridad (BSL) 3 ó 4. Se establecerán procedimientos que describan los planes de entrada del personal a las áreas restringidas de manipulación y almacenamiento.

4.17 Las etapas previas a la inactivación viral en la fabricación de productos medicinales derivados de sangre o plasma humanos, se realizarán en instalaciones y equipos destinados exclusivamente para estos propósitos.

4.18 Los microorganismos formadores de esporas *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* se manipularán en instalaciones dedicadas para cada uno de ellos, hasta que se complete el proceso de inactivación.

4.19 Otros microorganismos esporógenos serán manipulados en instalaciones dedicadas, hasta que se complete el proceso de inactivación. La producción "por campaña" puede ser aceptada solamente si se demuestra que:

- las instalaciones son dedicadas a este grupo de productos,
- no se procesa más de un producto al mismo tiempo y
- se dispone de métodos validados de descontaminación, higienización y limpieza.

4.20 Productos tales como vacunas muertas, incluidas las preparadas por técnicas del ADN_r, toxoides, extractos bacterianos y productos derivados de la sangre y el plasma humanos, una vez inactivados, pueden ser llenados en las mismas instalaciones usadas para otros productos estériles siempre que se tomen medidas adecuadas de descontaminación, incluyendo, cuando proceda, la limpieza y esterilización. Todos los procesos utilizados serán validados.

4.21 Donde sea apropiado, el equipamiento en contacto con el producto será dedicado a etapas específicas de fabricación y/o productos (por ejemplo, casetes de ultrafiltración y matrices cromatográficas).

4.22 Se evitará la contaminación cruzada, especialmente durante los pasos del proceso de producción donde se utilizan microorganismos vivos, adoptando una o más de las medidas siguientes:

- emplear instalaciones y equipamientos dedicados (incluyendo los utilizados en el monitoreo ambiental, la calibración y la calificación / validación);
- realizar la producción y el envasado en zonas independientes;

- evitar la fabricación de distintos productos al mismo tiempo, a menos que estén efectivamente separados;
- utilizar tecnologías y/o artículos desechables;
- tomar precauciones contra los riesgos de contaminación causados por la recirculación de aire no tratado o por el reingreso accidental del aire extraído;
- usar “sistemas cerrados” de fabricación;
- evitar la formación de aerosoles (especialmente por la centrifugación y las mezclas);
- usar recipientes esterilizados o con una comprobada baja carga biológica y de endotoxinas.

4.23 Se usarán locales con presión positiva para elaborar productos estériles pero la presión negativa es aceptable en locales específicos donde se manipulan agentes patógenos (por razones de contención). En general, todos los organismos considerados patógenos deben ser manipulados con presión negativa en locales especialmente reservados para esos propósitos, de acuerdo con las normas de aislamiento para el producto en cuestión. Donde se use presión negativa o gabinetes de seguridad para el procesamiento aséptico de productos con riesgos particulares (por ejemplo, patógenos), estos sectores estarán rodeados de una zona de presión positiva con un grado de limpieza apropiado.

4.24 Las medidas y los procedimientos necesarios para la contención (es decir, seguridad medio ambiental y de los operarios) no deben entrar en conflicto con las de seguridad de los productos. La contención primaria será diseñada y periódicamente probada para demostrar la ausencia de fugas.

4.25 El equipamiento utilizado durante la manipulación de organismos vivos y células, incluidos los de muestreo, estarán diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.

4.26 Se instalarán sistemas específicos y efectivos de neutralización o descontaminación de los efluentes que puedan contener materiales / microorganismos infecciosos o potencialmente infecciosos.

4.27 Los sistemas de drenaje, las tuberías, las válvulas y los filtros de venteo estarán apropiadamente diseñados para facilitar su limpieza y esterilización. Se priorizará el uso de sistemas de limpieza y esterilización en el lugar. Las válvulas de los recipientes de fermentación serán completamente esterilizables con vapor y apropiados para su uso. Los filtros de venteo serán hidrofóbicos y estarán aprobados para su uso en cuestión; se validará y establecerá la duración de los mismos. Se comprobará la integridad de los filtros de venteo a intervalos apropiados.

4.28 Los recipientes para la contención de líquidos se diseñarán y controlarán de forma que se demuestre que no hay riesgo de pérdidas o fugas de material.

INSTALACIONES PARA LOS ANIMALES Y CUIDADO DE ESTOS

La producción de biológicos involucra la utilización de una amplia gama de especies animales, como por ejemplo:

- monos (vacuna antipoliomielítica),
- caballos y cabras (sueros inmunes a los venenos de serpiente),

- gatos (alergenos),
 - conejos, ratones y hámsteres (vacuna antirrábica),
 - cabras y ganado vacuno (productos transgénicos).
- Además, se utilizan animales para el control de calidad de la mayoría de los sueros y vacunas, como por ejemplo, vacuna contra la tos ferina (ratones), vacuna BCG (cobayos) y pirógenos (conejos).

5.1 Los animales empleados en la producción y el control serán mantenidos en instalaciones independientes de las demás áreas de la empresa, con sistemas autónomos de ventilación.

5.2 El diseño de las instalaciones y los materiales de construcción permitirán mantener los locales en condiciones higiénicas y exentas de insectos y de otros animales

5.3 Las instalaciones para el cuidado de los animales incluirán unidades de aislamiento para la cuarentena de los animales que ingresan y lugares para almacenar los alimentos de modo que no se afecte la calidad de los mismos.

5.4 Se dispondrán de locales para inocular los animales, los que estarán físicamente separados de los destinados a los estudios post-mortem.

5.5 Se contará con instalaciones para desinfectar las jaulas, si es posible con vapor, y con incinerador para eliminar los desechos y cadáveres de los animales.

5.6 Se monitoreará y registrará el estado de salud de los animales usados en producción y para el control de la calidad, incluyendo los empleados en las pruebas de inocuidad. El personal que trabaja en los locales para los animales estará provisto de vestimenta especial, de uso exclusivo del área, y contará con instalaciones para el cambio de ropa y duchas.

5.7 Cuando se usan monos en la producción o el control de la calidad de productos biológicos, se requieren precauciones especiales, como las establecidas en las Normas vigentes para la vacuna antipoliomielítica recomendadas por la OMS.

5.8 Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, se mantendrá la trazabilidad en la creación de dichos animales, desde los animales de origen.

5.9 Los animales, agentes biológicos y ensayos llevados a cabo estarán sujetos a un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión.

PRODUCCIÓN

6.1 En todas las operaciones de fabricación (incluyendo las relacionadas con el manejo y cuidado de los animales) se emplearán procedimientos normalizados de operación, que se mantendrán disponibles y actualizados.

6.2 Los parámetros críticos de operación (proceso) u otros parámetros de entrada que afectan la calidad del producto, serán identificados, validados y documentados; se demostrará que los mismos se mantienen dentro de los requisitos.

6.3 La adición de medios, cultivos y soluciones a los recipientes de fermentación y otros recipientes, así como la toma de muestras, se realizarán bajo condiciones cuidadosamente controladas para evitar la contaminación. Se tendrá cuidado en asegurar que los recipientes están correctamente conectados en las operaciones de adición o toma de muestras.

6.4 Se demostrarán las propiedades de promoción del crecimiento de todos los lotes de medios de cultivo. Siempre que sea posible, los medios de cultivo se esterilizarán en el lugar. Se usarán filtros esterilizadores en línea para la adición a los fermentadores de gases, medios de cultivo, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes, etc. o estos serán pre-esterilizados e introducidos asépticamente.

6.5 Los cultivos puros serán manipulados usando procedimientos apropiados, para prevenir la contaminación adventicia durante la producción.

6.6 Se pueden conservar en el local de producción pequeñas cantidades de productos que tienen que ser medidos o pesados durante el proceso (por ejemplo, buffers), siempre que no sean devueltas al almacén general. En otras circunstancias, las materias primas usadas para preparar buffers, medios de cultivo, etc., serán pesadas y manipuladas en un local separado, fuera de los locales asépticos y de purificación, con el fin de reducir al mínimo la contaminación del producto con partículas.

6.7 Los artículos y materiales estables al calor que entren en un área limpia o contenida lo harán a través de una autoclave u horno de doble puerta. Los artículos y materiales termolábiles ingresarán a través de una esclusa de aire, con las puertas interbloqueadas, donde estarán sujetos a procedimientos eficaces de higienización de la superficie. La esterilización de artículos y materiales en otro local es aceptable siempre que estén provistos de doble envoltura y entren a través de una esclusa de aire, con las precauciones de higienización de superficies adecuadas.

6.8 Cuando se requiera esterilización de las materias primas, ésta se llevará a cabo, siempre que sea posible, por calor. Donde sea necesario, otros métodos apropiados pueden ser utilizados (por ejemplo, radiación y filtración). Se validará la eficacia de los métodos de esterilización.

6.9 Cuando se realice un proceso de inactivación o remoción viral durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación o confusión entre los productos tratados y los no tratados. Se validará cualquier proceso de remoción o de inactivación viral.

6.10 Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipamiento. Los controles de las matrices, soportes y equipos serán concebidos sobre la base de los principios de Administración de Riesgo a la Calidad. Las matrices cromatográficas dedicadas a la purificación de un solo producto, se esterilizarán o higienizarán para los distintos lotes. Se evitará el uso de una misma matriz en diferentes etapas del proceso de producción. Se definirán los criterios de aceptación, las condiciones de operación, la vida útil y los métodos de regeneración, higienización y esterilización de las matrices cromatográficas. Se prestará particular atención a la vigilancia de las cargas biológicas y endotoxinas.

6.11 Las membranas de diafiltración / filtración serán dedicadas a la purificación de un solo producto; no se recomienda el uso de un mismo equipamiento en diferentes etapas del proceso.

- Las membranas serán higienizadas y/o esterilizadas entre los diferentes usos.
- Se definirán la vida media y los criterios de aceptación para el uso continuado de las membranas.
- Los *housings* o soportes de las unidades de diafiltración serán debidamente limpiados e higienizados antes de cada cambio.

6.12 La utilización de antibióticos para reducir la carga biológica asociada con la obtención de células y tejidos vivos estará debidamente justificada. Su remoción se realizará en etapas tempranas del proceso de producción, cumpliendo con las condiciones aprobadas en la autorización de comercialización.

6.13 De ser necesario, cuando los ensayos tomen largo tiempo, puede permitirse el procesamiento de un material de partida biológico antes de que estén disponibles los resultados de los ensayos. En tales casos, la liberación del producto final será condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.

6.14 Los procesos de centrifugación y mezclado de productos pueden conducir a la formación de aerosoles, por lo que es necesaria la contención de estas actividades para prevenir la transferencia de microorganismos.

6.15 Los procesos de limpieza del equipamiento estarán diseñados para remover endotoxinas, microorganismos, elementos tóxicos, proteínas contaminantes residuales y/o otros contaminantes potenciales.

6.16 Los lotes de productos intermedios o graneles que no cumplan especificaciones no serán mezclados con otros lotes con el objetivo de que cumplan dichas especificaciones. Cada lote incorporado a la mezcla deberá haber sido fabricado y ensayado individualmente según los procesos establecidos y declarado conforme antes de la unión.

6.17 Los derrames accidentales, especialmente de los organismos vivos o material potencialmente infeccioso, serán tratados con rapidez y seguridad. Las medidas de descontaminación disponibles para cada organismo o grupos de organismos relacionados estarán validadas. En caso de que estén involucradas cepas de diferentes especies de bacterias o virus muy similares, el proceso de descontaminación puede ser validado con una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que pueden variar de manera significativa en su resistencia al (a los) agente(s) en cuestión.

6.18 Cuando los materiales de producción y control (incluidos los documentos), se contaminen por derrames o aerosoles, estos serán desinfectados apropiadamente, mediante métodos validados.

6.19 La manipulación de los viales que contienen agentes biológicos vivos se realizará de manera que prevenga la contaminación de otros productos o la liberación accidental de los agentes vivos al ambiente de trabajo o al entorno externo.

Esta evaluación de riesgos tomará en consideración la viabilidad de tales organismos y su clasificación biológica.

6.20 Durante las operaciones de acabado (tales como la formulación, el llenado y el envasado), pueden requerirse medidas adicionales, dependiendo de las necesidades específicas del producto biológico. Estas pueden incluir la secuencia de las adiciones, velocidades de mezclado, controles de tiempo y temperatura, límites de exposición a la luz y los procedimientos de limpieza en caso de derrames.

Sistemas de bancos celulares y lotes semillas

6.21 La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos de cultivos microbianos, cultivos celulares y propagación de embriones o animales se basará en el sistema de bancos celulares y lotes semillas, para prevenir los cambios no deseados de las propiedades bioquímicas que se producen con subcultivos repetidos o generaciones múltiples.

6.22 El número de generaciones (duplicaciones o pases) entre el banco celular de trabajo y el producto final será consistente con lo presentado en la documentación de registro del producto. El escalado de los procesos no cambiará esta relación.

6.23 Tras el establecimiento de los bancos celulares y lotes semilla (maestro y de trabajo), se seguirán los procedimientos de cuarentena y liberación. El banco celular maestro y el de trabajo estarán debidamente caracterizados para identidad, viabilidad y pureza.

6.24 Los lotes semillas y bancos celulares serán constituidos, usados y mantenidos de forma que se minimice el riesgo de contaminación o alteración.

6.25 La preparación de los bancos celulares se realizará en un ambiente adecuadamente controlado para proteger ambos materiales y de ser necesario al personal que los manipula; no se manipularán simultáneamente otros agentes vivos o material infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares, etc.) en la misma área o por el mismo personal.

6.26 Se mantendrán registros de la evidencia de estabilidad y recuperación de los lotes semillas y los bancos celulares. Los recipientes de almacenamiento serán sellados, claramente identificados y mantenidos a una temperatura adecuada. Se mantendrá actualizado un inventario del material almacenado. La temperatura de almacenamiento de los congeladores será registrada continuamente y, en su caso, el nivel de nitrógeno líquido monitoreado. Se registrará cualquier desviación de los límites establecidos, así como cualquier acción correctiva / preventiva implementada.

6.27 Todos los contenedores de células maestras o de trabajo y los lotes semillas serán tratados de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez removidos del almacenamiento, los contenedores no retornarán al stock.

6.28 Los lotes de siembra y bancos celulares usados para la fabricación de productos biológicos se almacenarán por separado de otro material.

6.29 La manipulación de estos materiales se realizará solamente por personal autorizado y bajo supervisión de una persona responsable. El acceso al material almacenado será restringido y controlado. Los bancos celulares maestro y de trabajo se identificarán y almacenarán de forma tal que se evite la confusión o contaminación cruzada. Se recomienda dividir las existencias de los bancos celulares y almacenar alícuotas en diferentes lugares, para minimizar el riesgo de pérdida total de estos. Los controles realizados a tales locaciones proporcionarán las garantías descritas en los sub-apartados anteriores.

Productos de fuente animal

6.30 Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, se aplicarán controles basados en los principios de Administración de Riesgo a la Calidad. Las responsabilidades de cada uno de los actores en la cadena de suministro estarán claramente documentadas.

6.31 Cuando los tejidos animales son suministrados por mataderos, estos operarán cumpliendo la legislación vigente en el país.

6.32 Las medidas de control en los mataderos incluirán los elementos apropiados de un Sistema de Gestión de la Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de capacitación de los operadores, la trazabilidad de los materiales, el control y la consistencia.

6.33 Se mantendrán programas de monitoreo de las enfermedades de los animales que son motivo de preocupación para la salud humana.

Alergenos

6.34 Se mantendrán adecuados controles de bioseguridad para las colonias (por ejemplo, ácaros) utilizados para la extracción de los alergenitos. Los alergenitos se almacenarán en condiciones definidas para minimizar su deterioro.

6.35 Los pasos del proceso de producción, incluyendo el pre-tratamiento, la extracción, la filtración, la diálisis, la concentración o la liofilización serán descritos en detalle y validados.

6.36 Se describirán los procesos para la fabricación de extractos alergenitos modificados (por ejemplo, alergenitos, conjugados). Se identificarán y controlarán, en el proceso de fabricación, los productos intermedios.

6.37 Las mezclas de extractos alergenitos serán preparadas a partir de extractos individuales obtenidos de materiales de base única.

Inmunoseros de origen animal

6.38 Debe ejercerse particular cuidado sobre el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y la ausencia de agentes adventicios. La preparación de los materiales utilizados para inmunizar a la fuente animal (por ejemplo, antígenos, haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de dicho material

inmediatamente antes de la vacunación estarán conformes con procedimientos documentados.

6.39 La inmunización, prueba de sangrado y los horarios de colecta de la sangre estarán conformes con la información descrita en la autorización de comercialización.

Vacunas

6.40 Cuando se utilicen huevos, se asegurará el estado de salud de todas crías de origen utilizadas en la producción de los mismos; solo podrán utilizarse colonias sanas o libres de gérmenes patógenos específicos.

6.41 Se validará la integridad de los recipientes utilizados para almacenar componentes intermedios, así como el tiempo de conservación.

6.42 Una vez que todas las medidas diseñadas para inactivar o remover los agentes biológicos vivos se hayan completado, todo el proceso posterior se realizará en áreas destinadas a productos inactivados.

6.43 Los recipientes que contienen el producto inactivado o destoxificado no serán abiertos o muestreados en áreas que contengan agentes biológicos vivos.

6.44 La secuencia de adición de ingredientes activos, excipientes y adyuvantes en la formulación de un producto intermedio o final estará en conformidad con su autorización de comercialización.

Productos recombinantes

6.45 Las condiciones y controles de proceso durante el crecimiento celular, la expresión y purificación de proteínas se mantendrán dentro de los parámetros validados, para asegurar un producto consistente con un rango definido de impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlas a niveles aceptables.

6.46 El uso de células en producción puede requerir el incremento de las medidas que deben adoptarse para asegurar que estén libres de virus. En el caso de producciones que involucren cosechas múltiples, el período de cultivo continuo estará dentro de los límites especificados.

6.47 Los procesos de purificación para remover las proteínas no deseadas de la célula huésped, los ácidos nucleicos, contaminantes del hospedero, carbohidratos, virus y otras impurezas estarán dentro de los límites definidos validados.

Anticuerpos monoclonales

6.48 Se mantendrán medidas de control adecuadas para las diferentes fuentes de células y los materiales utilizados para establecer el hibridoma o línea celular, para garantizar la seguridad y la calidad del producto. Se verificará que éstas se encuentran dentro de los límites aprobados. Se dará especial atención a la ausencia de virus.

Productos transgénicos de origen vegetal

6.49 La consistencia del material de partida de una fuente transgénica es probable que sea más problemática que en los casos de las fuentes de la biotecnología no-transgénica. En consecuencia, se demostrará la consistencia lote a lote del producto en todos los aspectos.

6.50 Se adoptarán medidas para prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestro y de trabajo por materiales vegetales extraños y agentes adventicios relevantes. Se controlará la estabilidad del gen dentro del número de generaciones definido.

6.51 Las plantas estarán identificadas clara e inequívocamente. A lo largo del período de cultivo se verificarán, a intervalos definidos, las características claves de las plantas, incluyendo el estado de salud, para asegurar la consistencia del rendimiento de los cultivos.

6.52 Se definirán, siempre que sea posible, las medidas de seguridad para la protección de los cultivos de manera que se minimice la exposición a la contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se demostrará, mediante validación, la capacidad del proceso para remover los pesticidas y fertilizantes utilizados en el cultivo, así como los metabolitos propios de la planta (por ejemplo, ADN, alcaloides, proteínas, entre otros).

6.53 Se registrarán las condiciones ambientales (temperatura, humedad), de la siembra, cultivo y cosecha, así como las del almacenamiento provisional de los materiales recolectados, que afecten los atributos de calidad y el rendimiento de la proteína recombinante.

CONTROL DE LA CALIDAD

7.1 El laboratorio de control de la calidad del fabricante estará separado de los locales de producción, preferiblemente en una instalación independiente. El laboratorio de control poseerá el tamaño, diseño y equipamiento necesarios para una unidad completa, con espacios adecuados para almacenar documentos y muestras, preparar los registros y realizar las pruebas necesarias.

7.2 Los controles de proceso desempeñan una función especialmente importante en el aseguramiento de la calidad de los productos biológicos. Las pruebas que son cruciales para la calidad (por ejemplo, remoción viral), pero no pueden efectuarse en el producto final, se realizarán en una etapa apropiada de la producción.

7.3 Todas las pruebas cualitativas y cuantitativas mencionadas en las especificaciones para las materias primas pueden ser sustituidas por un sistema de certificados emitidos por el productor de la materia prima siempre que:

- haya antecedentes de una producción confiable;
- se efectúen con regularidad inspecciones o auditorias y
- el fabricante del producto final realice al menos una prueba específica de identificación.

7.4 Se retendrán muestras de los productos intermedios y finales en cantidad suficiente y en las condiciones apropiadas de

almacenamiento para poder repetir o confirmar el control de un lote. No obstante, no es necesario retener muestras de ciertas materias primas, por ejemplo, componentes de los medios de cultivo.

7.5 Ciertas operaciones exigen el monitoreo y registro continuo de los datos durante el proceso de producción, por ejemplo, los parámetros físicos durante la fermentación y la pasteurización. Estos datos formarán parte de los registros de producción del lote.

7.6 Los resultados fuera de especificación y de tendencia serán investigados de acuerdo con procedimientos escritos. La investigación incluirá la identificación de la causa raíz, la descripción de las acciones correctivas / preventivas llevadas a cabo y las conclusiones.

7.7 Para la invalidación de los resultados de ensayos, así como cualquier reensayo o remuestreo se seguirán procedimientos escritos definidos por la institución.

DOCUMENTACIÓN

8.1 Las especificaciones para las materias primas biológicas incluirán detalles de su fuente, origen y método de producción, y de los tipos de control aplicados, en particular los microbiológicos, para asegurar que son adecuados. Todos los materiales de origen bovino estarán certificados como productos libres de Encefalitis Espongiforme Bovina. Los productos derivados de la sangre humana, como la albúmina, se obtendrán de donantes que cumplan los criterios de selección establecidos en el país.

8.2 Se requieren también especificaciones para productos intermedios y graneles de productos biológicos.

Etiquetado

8.3 Todos los recipientes que contienen productos biológicos, cualquiera que sea la etapa de producción, estarán claramente identificados con etiquetas bien adheridas a los envases, cualesquiera que sean las condiciones de almacenamiento; una parte del envase quedará sin cubrir para poder observar el contenido. Si el envase definitivo no permite la colocación de una etiqueta (por ejemplo, un tubo capilar), se utilizará un paquete rotulado.

8.4 Se verificará la compatibilidad de las etiquetas con las temperaturas ultra-bajas de almacenamiento, donde tales temperaturas se utilicen.

8.5 Las etiquetas colocadas en los envases primarios y en los estuches o cajas exteriores cumplirán los requisitos vigentes establecidos en el país.

Registros de producción de los lotes

8.6 Los registros de la producción de los lotes proporcionarán los datos completos de la historia de fabricación de cada lote de una preparación biológica y mostrarán que éste ha sido producido, envasado y controlado de acuerdo con los procedimientos aprobados.

8.7 Se preparará un registro independiente de la fabricación de cada lote del producto biológico, que incluirá la siguiente información:

- el nombre y la dosis del producto;
- la fecha de fabricación;
- el número de identificación del lote;
- la formulación completa del lote, incluida la identificación del lote de siembra o las materias primas;
- el número de lote de cada componente usado en la formulación;
- el rendimiento obtenido en las distintas etapas de fabricación del lote;
- un registro debidamente firmado de cada paso seguido, las precauciones tomadas y las observaciones especiales efectuadas durante toda la fabricación del lote;
- un registro de todas las pruebas de control realizadas durante el proceso y de los resultados obtenidos;
- una muestra de la etiqueta;
- la identificación de los materiales de empaque, los recipientes y cierres usados;
- la firma con fecha de la persona responsable de aprobar las operaciones de fabricación;
- un informe analítico, fechado y firmado por la persona responsable, que muestre si el lote cumple con las especificaciones descritas en el procedimiento normalizado de operación registrado ante la autoridad nacional de control;
- un registro de la decisión concerniente a la liberación o rechazo del lote por el departamento de calidad y, cuando el lote es rechazado, un registro de su eliminación o destino.

8.8 El sistema de registro estará aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional. Los registros resultantes se conservarán hasta por lo menos dos años después de la fecha de vencimiento de cada lote de producto biológico y estarán en todo momento a disposición de las autoridades competentes.

8.9 Se registrarán todos los datos necesarios para la trazabilidad de las distintas fases del proceso de producción y pruebas de laboratorio de cada lote, entre ellos los relativos a la esterilización de todos los equipos y materiales usados para la fabricación. Los registros de la distribución se llevarán de manera tal que, en caso necesario, se pueda retirar rápidamente del mercado cualquier lote.

8.10 Existirá una orden de producción para cada tamaño de lote, que sea copia fiel de la fórmula maestra.

8.11 Se registrarán todos los datos necesarios para el acompañamiento de las diferentes etapas del proceso de producción y los ensayos de control de calidad de cada lote.

BIBLIOGRAFÍA

9.1 WHO good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822)

9.2 Annex 2 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines Schedule D Drugs (Biological Drugs),

GUI-0027. Health Products and Food Branch Inspectorate. Health Canada. November 2010.

9.3 Anexo XI Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales biológicos para uso humano. Disposición 2819/2004 - ANMAT - Lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.

9.4 Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use. PE 009-9 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PIC/S. September 2009.

9.5 Annex 2 Manufactures of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use (Draft). Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. April 2010.

9.6 RESOLUÇÃO - RDC No. 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. ANVISA. Brasil.

9.7 Resolución No. 38/2006 sobre la Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. 24 de marzo de 2006.

Comité Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés

Dra.C. Celeste A. Sánchez González

Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Dra. Loida Oruña Sánchez

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry

Lic. Eloíña Amada Pérez Estrada

M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu