

ÁMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 16/12/2020

AÑO XXI

NÚMERO: 00-379

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
RESOLUCIÓN No. 99/2020: Aprueba y pone en vigor la actualización de las <i>Buenas Prácticas para la Fabricación de productos biológicos</i> , que constituye la Segunda Edición del Anexo 10 de la Regulación No. 16-2012 <i>Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos</i> ..	1
BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS	2
1. Generalidades	2
2. Términos y definiciones.....	4
3. Sistema de calidad farmacéutica y gestión de riesgos para la calidad	6
4. Personal	6
5. Instalaciones y equipos	7
Áreas limpias.	8
6. Contención.....	8
7. Instalaciones para los animales y su cuidado.....	9
8. Materiales de partida.....	10
9. Documentación	11
10. Producción	11
Bancos de células y lotes de siembra.	13
Producción por campaña.....	14
Etiquetado.	15
Productos de fuente animal.	15
Alérgenos.....	15
Inmunoseros de origen animal.	15
Vacunas.....	15
Productos recombinantes.	15
Anticuerpos monoclonales.....	16
Productos transgénicos de origen vegetal.	16
11. Control de la calidad	16
12. Validación.....	17
13. Control de cambios de esta revisión de la disposición reguladora.....	17
14. Bibliografía	18

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

YAQUELÍN RODRÍGUEZ VALDÉS
SUBDIRECTORA

RESOLUCIÓN No. 99/2020

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO, apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana, así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

POR CUANTO: Por Resolución No. 42 de fecha 2 de febrero del 2018 del Director General del CECMED, se designó a la M. Sc. Yaquelín Rodríguez Valdés como dirigente en el cargo de Subdirectora del CECMED con la condición de Cuadro, asumiendo las funciones de dirección y toma de decisiones en ausencia del Director General, con cuantas funciones y atribuciones le sean inherentes.

POR CUANTO: Por Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre de 2012, del CECMED, 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: Por Resolución No. 189 de fecha 20 de noviembre del año 2012, dispuesta por el Director General del CECMED, se aprobó y puso en vigor la disposición reguladora *Buenas Prácticas para la Fabricación de productos biológicos*, que constituye el Anexo 10 de la Regulación No. 16-2012,

Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos mencionada en el POR CUANTO precedente.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta el desarrollo de la ciencia y la tecnología en Cuba, la experiencia acumulada por el CECMED en las inspecciones realizadas a la industria biofarmacéutica, así como las exigencias del mercado internacional para los productos biológicos amparadas en las recomendaciones vigentes de la Organización Mundial de la Salud y las prácticas promulgadas por otras organizaciones internacionales ocurridas desde la emisión de la versión vigente, se hace necesario actualizar los requerimientos específicos de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos biológicos.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades y atribuciones que me están conferidas por Resolución No. 42 de fecha 2 de febrero del año 2018, dispuesta por el Director General del CECMED,

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la actualización de 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 la Segunda Edición del Anexo 10 de la Regulación No. 16-2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos*, aprobada y puesta en vigor por la Resolución No. 156/2012 del CECMED, de fecha 17 de septiembre de 2012.

SEGUNDO: Derogar la Resolución No. 189 de fecha 20 de noviembre del año 2012, dispuesta por el Director General del CECMED.

TERCERO: La presente Resolución entrará en vigor a partir de los ciento ochenta (180) días posteriores a la fecha de su firma.

CUARTO: 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 todas las empresas involucradas en cualquiera de las etapas de fabricación de productos biológicos para uso humano, a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud Pública, al Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, BioCubaFarma, a las estructuras del CECMED correspondientes y a cuantas personas naturales o jurídicas necesiten conocer la presente Resolución.

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

ARCHÍVESE el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en La Habana, a los 10 días del mes de diciembre del año 2020.

“Año 62 de la Revolución”.

M. Sc. Yaquelin Rodríguez Valdés
Subdirectora

Anexo Único

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Segunda Edición del Anexo No. 10 de la Regulación No. 16-2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos*

1. GENERALIDADES

- 1.1 Los productos biológicos para uso humano pueden definirse según su material de origen y su método de obtención. Los mismos se derivan de células, tejidos o microorganismos, los que poseen una variabilidad intrínseca característica de los materiales vivos. Como resultado, los principios de gestión de riesgos para la calidad (GRC) son especialmente importantes para esta clase de productos, por lo que deben utilizarse para desarrollar una adecuada estrategia de control en todas las etapas de la fabricación, con el fin de minimizar dicha variabilidad, así como reducir la posibilidad de contaminación y contaminación cruzada.
- 1.2 Los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) de los productos biológicos son, a menudo, demasiado complejos para poder caracterizarlos utilizando métodos de ensayo físicoquímicos únicamente y pueden mostrar una marcada heterogeneidad de un preparado o lote a otro. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta consideraciones especiales cuando se fabrican tales productos, a fin de mantener la consistencia en su calidad.
- 1.3 El propósito de este documento es actualizar los requisitos de Buenas Prácticas a cumplir en las diferentes etapas de fabricación de los productos biológicos destinados a circular en el país, ya sean nacionales, de importación o reservados para la exportación, desde los materiales de partida, incluidos los lotes de siembra y bancos de células, hasta el producto terminado.
- 1.4 El presente documento constituye un anexo o disposición reguladora complementaria a las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigente y es de estricto cumplimiento para cualquier entidad involucrada, ya sea parcial o totalmente, en la obtención de un medicamento de origen biológico.
- 1.5 Los procedimientos de fabricación abarcados por esta disposición reguladora incluyen:
 - a) el crecimiento o multiplicación de cepas de microorganismos y células eucariotas;
 - b) la extracción de sustancias a partir de fluidos o tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales;
 - c) técnicas de ADN recombinante (ADNr);
 - d) técnicas de hibridomas;
 - e) la propagación de microorganismos en embriones o en animales.

Los productos biológicos fabricados mediante estos procedimientos incluyen alérgenos, antígenos, vacunas, ciertas hormonas, citocinas, factores estimulantes de colonias, anticuerpos monoclonales (AcM), enzimas, sueros inmunes de origen animal, productos de fermentación, reactivos de diagnóstico biológico para uso

in vivo, productos medicinales de terapia avanzada (*ATMP*, por su sigla al inglés) utilizados en la terapia génica y celular, entre otros.

1.6 Ciertos medicamentos, molecularmente pequeños, por ejemplo, los antibióticos, no están definidos como biológicos. Sin embargo, cuando en algún paso de la

fabricación tenga lugar un proceso biológico, se aplicarán las directrices proporcionadas en este anexo.

1.7 La tabla No. 1 ilustra la aplicación típica, basada en los riesgos, de la presente disposición reguladora; la misma es meramente ilustrativa y no pretende describir un alcance preciso.

Tabla No. 1. Guía ilustrativa de las actividades de fabricación dentro del alcance de este anexo

Tipo y fuente del material	Ejemplo de productos	Aplicación del presente documento a las etapas de fabricación, sombreadas en gris			
1. Fuentes animales o vegetales no transgénicas	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extractos de alérgenos, <i>ATMP</i> , sueros inmunes animales	Recolección de plantas, órganos, tejidos o fluidos	Corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación y llenado
2. Virus o bacterias/ fermentación/ cultivo de células	Vacunas virales o bacterianas, enzimas, proteínas	Establecimiento y mantenimiento del banco de células maestro (BCM), banco de células de trabajo (BCT), lote de siembra maestro (LSM) y lote de siembra de trabajo (LST)	Cultivo celular o fermentación	Inactivación cuando corresponda, aislamiento y purificación	Formulación y llenado
3. Fermentación biotecnológica/ cultivo de células	Productos recombinantes, AcM, alérgenos, vacunas, terapia génica	Establecimiento y mantenimiento de los BCM, BCT, LSM, LST	Cultivo celular o fermentación	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación y llenado
4. Fuentes animales transgénicos	Proteínas recombinantes, <i>ATMP</i>	Banco transgénico maestro y de trabajo	Recolección, corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación y llenado
5. Fuentes vegetales transgénicas	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Banco transgénico maestro y de trabajo	Cultivo o cosecha	Extracción inicial, aislamiento, purificación y modificación	Formulación y llenado
6. Fuentes humanas	Enzimas y hormonas derivadas de la orina	Recolección de fluido	Mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación y llenado
7. Fuentes humanas o animales	Terapia génica: células modificadas genéticamente	Donación, obtención y pruebas de tejido/células de partida (a)	Fabricación de vectores y purificación y procesamiento de células	Modificación genética <i>ex vivo</i> de las células, establecimiento de BCM, BCT o <i>stock</i> de células	Formulación y llenado
	Terapia celular somática	Donación, obtención y pruebas de tejido/células de partida (a)	Establecimiento y mantenimiento de BCM, BCT o <i>stock</i> de células	Aislamiento celular, purificación de cultivos y combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación y llenado
	Productos de ingeniería tisular	Donación, obtención y pruebas de tejido/células de partida (a)	Procesamiento inicial, aislamiento y purificación, estableciendo y manteniendo el BCM, BCT, <i>stock</i> de células primarias	Aislamiento, cultivo, purificación y combinación de células con componentes no celulares	Formulación, combinación y llenado

(a) Los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), tal como se describen en este documento, no se aplican a este paso. Podrán aplicarse otros reglamentos, requisitos, recomendaciones o directrices nacionales que el CECMED considere necesarios.

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

2. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Los términos y definiciones dados a continuación se aplican a los 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 adventicios:** microorganismos contaminantes del cultivo celular o de los materiales de origen, como bacterias, hongos, micoplasmas/espiroplasmas, micobacterias, rickettsias, protozoos, parásitos, agentes de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) y virus, que se han introducido involuntariamente en el proceso de fabricación de un producto biológico. Estos contaminantes pueden provenir de la línea celular o de las materias primas utilizadas en el medio de cultivo para propagar las células en el banco, en la producción o en su legado, el medio ambiente, el personal, el equipo o cualquier otro lugar.

2.3 **Agentes biológicos:** microorganismos, incluidos los modificados mediante ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean patógenos o no.

2.4 **Alérgeno:** molécula capaz de inducir una respuesta de inmunoglobulina E o una reacción alérgica del tipo I.

2.5 **Anticuerpos:** proteínas producidas naturalmente por los linfocitos B, que se unen a antígenos específicos; se producen, además, en otras líneas celulares, usando la tecnología de ADN recombinante.

Los anticuerpos se pueden dividir en dos tipos principales, monoclonales y policlonales, basado en diferencias claves en sus métodos de fabricación. Son llamados también inmunoglobulinas.

2.6 **Anticuerpos monoclonales:** población de anticuerpos homogéneos obtenidos de un solo clon de linfocitos o mediante tecnología recombinante y que se unen a un solo epítipo.

2.7 **Anticuerpos policlonales:** anticuerpos derivados de una gama de clones de linfocitos y producidos en humanos y animales, en respuesta a los epítipos, en la mayoría de las moléculas no propias.

2.8 **Antígenos:** sustancias capaces de inducir respuestas inmunológicas específicas; por ejemplo, toxinas, proteínas extrañas, bacterias, células de los tejidos o venenos.

2.9 **Área contenida:** área construida, 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.

2.10 **Área dedicada:** área separada de otras por una barrera física y que tiene, por ejemplo, entradas, instalaciones para el personal y sistemas de tratamiento de aire separadas. También se conoce como instalación autónoma.

2.11 **Banco de células:** conjunto de contenedores apropiados cuyo contenido es de composición uniforme, no necesariamente clonales, que se almacena en condiciones definidas. Cada contenedor representa una alícuota de un solo conjunto de células.

Banco de células maestro (BCM): cantidad de células bien caracterizadas, de origen animal o de otro tipo, derivadas de un cultivo celular a un nivel de duplicación de población específica (DPE) o de pase, dispensadas en múltiples contenedores y almacenadas en condiciones definidas. El BCM se prepara a partir de un único conjunto de células homogéneamente mezcladas. En algunos casos, como en las células obtenidas por ingeniería genética, el BCM puede prepararse a partir de un clon celular seleccionado establecido, en condiciones definidas. El BCM se utiliza para preparar los bancos de células de trabajo.

Banco de células de trabajo (BCT): cantidad de células bien caracterizadas de origen animal u otro, derivadas de un BCM a un nivel de duplicación de población específica (DPE) o de pase, distribuidas en múltiples contenedores y almacenadas en condiciones definidas. El BCT se prepara a partir de un único conjunto de células homogéneamente mezclado, a menudo el BCM. Uno o más de los contenedores del BCT se utilizan para cada cultivo de producción.

2.12 **Biocarga:** nivel y tipo, objetable o no, de microorganismos presentes en las materias primas, sustancias biológicas, los medios de cultivo, productos intermedios o terminados. Se considera contaminación cuando el nivel o tipo excede las especificaciones.

2.13 **Células alimentadoras:** células utilizadas en co-cultivo para mantener las células madre pluripotentes. Para el cultivo de células madre embrionarias humanas, las capas alimentadoras típicas incluyen fibroblastos embrionarios de ratón o fibroblastos embrionarios humanos que han sido tratados para evitar que se dividan.

2.14 **Contaminación cruzada:** contaminación de un material de partida, producto intermedio o terminado con otro material de partida o producto durante la producción. En instalaciones multiproductos, la contaminación cruzada puede ocurrir durante todo el proceso, desde la generación del BCM y el BCT, hasta el producto terminado.

2.15 **Contención:** concepto de utilizar un proceso, equipo, personal, servicios públicos, sistema o instalación para contener un producto, polvo o contaminantes en una zona, evitando que entren en otra zona o escapen.

Contención primaria: sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al entorno de trabajo inmediato. Implica el uso de recipientes cerrados o

gabinetes 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.

- 2.16 **Cosecha:** procedimiento mediante el cual se recuperan las células, los cuerpos de inclusión o sobrenadantes crudos que contienen el IFA no purificado.
- 2.17 **Cultivo celular:** proceso por el cual células específicas, aisladas a partir de organismos multicelulares, o que ya no están organizadas en tejidos, se cultivan *in vitro* en condiciones definidas y controladas.
- 2.18 **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.
- 2.19 **Cultivo puro:** caldo o medio de cultivo que contiene un solo tipo de microorganismo.
- 2.20 **Dedicado(a):** instalación, personal, equipo o parte de éste utilizado únicamente en la fabricación de un producto particular o grupo de productos específicos de similar riesgo.
- 2.21 **Destoxificación:** conversión de toxinas bacterianas a toxoides o derivados no tóxicos, pero inmunogénicos de las toxinas, por tratamiento químico.
- 2.22 **Estrategia de control:** conjunto planificado de controles derivados de la comprensión del producto y el proceso, que garantiza el rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir:
- parámetros y atributos relacionados con los materiales y componentes de los IFA y los productos terminados;
 - las condiciones de operación de instalaciones y equipos;
 - los controles durante el proceso;
 - las especificaciones de los productos terminados y
 - los métodos asociados y la frecuencia de monitoreo y control.
- 2.23 **Fermentación:** proceso mediante el cual las células o los microorganismos son cultivados en un biorreactor o fermentador, en medio líquido o sólido. La fermentación se opera y progresa en condiciones controladas, para garantizar un cultivo puro, libre de microorganismos contaminantes.
- 2.24 **Gestión de riesgos:** actividades coordinadas para dirigir y controlar la organización en relación con los riesgos.
- 2.25 **Gestión de riesgos para la calidad (GRC):** proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los productos farmacéuticos a través de su ciclo de vida.
- 2.26 **Grupo de riesgo de bioseguridad:** denota las condiciones de contención necesarias para la manipulación segura de

organismos asociados con diferentes peligros. Se pueden subdividir en:

Grupo de riesgo de bioseguridad 1: tienen un escaso riesgo individual y comunitario, siendo muy poco probable que causen enfermedades en trabajadores saludables.

Grupo de riesgo de bioseguridad 2: 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 de bioseguridad 3: representan un riesgo individual elevado y comunitario bajo, suelen provocar enfermedades graves, por lo general no se propagan de una persona infectada a otra, pero usualmente existen medidas profilácticas y tratamiento específico eficaz.

Grupo de riesgo de bioseguridad 4: 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. Por lo general, no existen medidas profilácticas ni tratamiento específico eficaz.

- 2.27 **Hapteno:** molécula de bajo peso molecular que no es un antígeno en sí, a menos que sea conjugado con una molécula transportadora.
- 2.28 **Híbrido:** línea celular inmortalizada, normalmente obtenida por la fusión de linfocitos B con células tumorales, que secreta los anticuerpos, monoclonales, deseados.
- 2.29 **Inactivación:** eliminación o reducción, a un límite aceptable, de la infectividad de los microorganismos o desintoxicación de las toxinas mediante modificación química o física.
- 2.30 **Libre de patógenos específicos (SPF, por su sigla en inglés):** animales o materiales de origen animal, como pollos, embriones, huevos o cultivos celulares, derivados de grupos de animales, por ejemplo, bandadas o rebaños, libres de patógenos específicos, y utilizados para la producción o el control de la calidad de productos biológicos. Tales bandadas o rebaños se definen como animales que comparten un entorno común y tienen sus propios cuidadores que no tienen ningún contacto con grupos no SPF.
- 2.31 **Lote de siembra:** cantidad de células vivas o virus que se ha derivado de un solo cultivo, pero no necesariamente clonal, que tiene una composición uniforme y se divide en alícuotas en contenedores de almacenamiento apropiados, de los que se derivarán todos los productos futuros, ya sea directamente o mediante un sistema de lote de siembra.
- Lote de siembra maestro (LSM):** lote de células, virus o bacterias de los que se derivará toda la producción futura de vacunas. El LSM representa una colección bien caracterizada de células, virus o bacterias de composición uniforme.
- Lote de siembra de trabajo (LST):** lote de células, virus o bacterias derivado por propagación del LSM en condiciones definidas, utilizado para iniciar la producción de vacunas lote por lote.

- 2.32 **Materiales de partida:** cualquier sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase. En el contexto de la fabricación de productos biológicos se pueden encontrar, por ejemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reactivos, medios de crecimiento, tampones, suero, enzimas, citocinas, factores de crecimiento y aminoácidos.
- 2.33 **Materiales de partida biológicos:** material de una fuente biológica, que marca el comienzo del proceso de fabricación de un fármaco, tal como se describe en el Registro Sanitario, del que se deriva el IFA, ya sea directamente, por ejemplo, derivados del plasma, líquido ascítico o pulmón bovino, o indirectamente, por ejemplo, sustratos celulares, células productoras modificadas genéticamente, huevos o cepas virales.
- 2.34 **Muestra de referencia:** muestra de un lote de material de partida, material de envasado, producto intermedio o terminado que se almacena con el fin de ser analizado en caso de que surja la necesidad, durante la vida útil del lote en cuestión.
- 2.35 **Muestra de retención:** muestra de una unidad completamente envasada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, de presentación, envasado, etiquetado, folleto de información al paciente, número de lote y fecha de vencimiento, si fuera necesario, durante la vida útil del lote en cuestión, para realizar ensayos en los casos que se requiera.
- 2.36 **Producción por campaña:** producción de una secuencia ininterrumpida de lotes del mismo producto o intermedio, en un período de tiempo determinado, seguido de un estricto cumplimiento de las medidas de control aceptadas antes de cambiar a otro producto o serotipo. Los diferentes productos pueden ejecutarse en el mismo equipo, pero no al mismo tiempo.
- 2.37 **Registro Sanitario:** autorización oficial emitida por el CECMED, mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de fabricación nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante. Sinónimo: Autorización de comercialización.
- 2.38 **Riesgo biológico:** cualquier material biológico considerado peligroso para las personas o el medio ambiente.
- 2.39 **Sistema de calidad farmacéutica (SCF):** sistema de gestión utilizado por una empresa farmacéutica para dirigir y controlar sus actividades en materia de calidad.
- 2.40 **Stock de células:** células primarias expandidas a un número determinado de células, para ser alicuotadas y utilizadas como material de partida para la producción de un número limitado de lotes, de un medicamento basado en células.
- 2.41 **Transgénico:** organismo que contiene un gen extraño en su componente genético normal para la expresión de materiales farmacéuticos biológicos.
- 2.42 **Vacuna:** preparación que contiene antígenos capaces de inducir una respuesta inmune activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.

3. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA Y GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD

- 3.1 Los productos biológicos se fabricarán acorde con los requerimientos del SCF, basado en el ciclo de vida definido en las BPF, facilitando la innovación y la mejora continua para el desarrollo farmacéutico y las actividades de producción.
- 3.2 Se aplicarán los principios de GRC para desarrollar estrategias de control en todas las etapas de fabricación, incluyendo las siguientes: recepción y almacenamiento de materiales, el flujo de personal y materiales, producción, envasado, control de la calidad, gestión de la calidad y actividades de almacenamiento y distribución.
- 3.3 Debido a la variabilidad inherente de los procesos biológicos y las materias primas, el análisis continuo de tendencias y la revisión periódica de la calidad, serán elementos importantes del SCF.
- 3.4 Se prestará especial atención al control de los materiales de partida, al control de cambios, al análisis de tendencia en curso y a la gestión de desviaciones, con el fin de garantizar la consistencia de la producción.
- 3.5 Los sistemas de monitoreo estarán diseñados de manera que permitan la detección temprana de factores no deseados o imprevistos que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto.
- 3.6 La efectividad del control en los sistemas de monitoreo, la reducción y la gestión de los riesgos se revisarán periódicamente.
- 3.7 Los sistemas se actualizarán siempre que sea necesario y teniendo en cuenta el progreso científico y técnico.

4. PERSONAL

- 4.1 El establecimiento 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 en los productos fabricados en el establecimiento.
- 4.2 Las personas responsables de la calidad y la producción poseerán una formación profesional en disciplinas científicas afines, tales como microbiología, biología, bioquímica, biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología, biotecnología o medicina veterinaria, así como una experiencia práctica suficiente para ejercer sus funciones.
- 4.3 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.
- 4.4 Son esenciales los más altos niveles de limpieza e higiene personal. Se darán instrucciones a los trabajadores 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 para detectar esos trastornos antes de su contratación y periódicamente después de ésta.

- 4.5 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.
- 4.6 El personal asignado a la producción, el mantenimiento, la calificación de áreas y equipos, los ensayos, el cuidado de los animales, así como los inspectores, se inmunizará con las vacunas apropiadas y se someterá 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.
- 4.7 El alcance y la frecuencia del monitoreo de la salud estarán en correspondencia con el riesgo que represente el producto y el personal.
- 4.8 Cuando se fabrican vacunas del bacilo *Calmette-Guérin* (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 o efectúen radiografías de tórax.
- 4.9 Si el personal que trabaja en la fabricación de BCG y en locales de animales necesita ser reasignado a otra unidad de fabricación, no se les permitirá ingresar a dicha unidad hasta que pasen su control de salud.
- 4.10 El personal asignado a la producción de productos relacionados con el BCG no trabajará con otros agentes infecciosos. En particular, no estará en contacto con cepas virulentas de *Mycobacterium tuberculosis* ni expuesto a un riesgo conocido de infección por tuberculosis. Además, será objeto de una vigilancia cuidadosa, con controles médicos periódicos que permitan detectar este tipo de infección.
- 4.11 En el caso de la fabricación de productos derivados de sangre, plasma o tejidos humanos, se inmunizará a los trabajadores contra la hepatitis B.
- 4.12 En la capacitación en los procedimientos de limpieza y desinfección microbiológica se enfatizará en el riesgo que representa la contaminación microbiana y adventicia, la naturaleza de los microorganismos en estudio y los medios de cultivos utilizados habitualmente.
- 4.13 Con vistas a minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se restringirá la circulación de todo el personal, incluyendo el de control de la calidad, mantenimiento, limpieza, supervisores, entre otros, sobre la base de los principios de GRC. También se evitará el paso desde las áreas con exposición a microorganismos vivos o genéticamente modificados, tejidos animales, toxinas, venenos o animales a las zonas donde se manipulan otros productos, inactivados o estériles, u organismos, incluyendo del personal que no participa habitualmente en las operaciones de producción, como el de administración, ingeniería, validación, inspectores o auditores. Si dicho paso es inevitable durante una jornada de trabajo, cualquier persona que ingrese a las áreas productivas seguirá medidas de descontaminación

claramente definidas, como el cambio completo de vestimenta y calzado y, si fuera aplicable, duchado, a menos que se justifique de otra manera, sobre la base de un proceso de GRC.

- 4.14 El personal asignado a la producción será distinto del responsable del cuidado de los animales, para evitar que existan riesgos potenciales de contaminación cruzada.
- 4.15 Todo el personal empleado en las áreas donde se fabrican productos biológicos, incluyendo aquellos relacionados con las tareas de limpieza, mantenimiento y control de la 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.
- 4.16 Se llevarán registros de la capacitación y se realizarán evaluaciones periódicas de la eficacia de los programas de capacitación.

5. INSTALACIONES Y EQUIPOS

- 5.1 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 los demás edificios y áreas, incluidos los destinados a los animales, que se usen para la fabricación de productos biológicos, estarán proyectados de manera que reúnan las mejores condiciones de higiene y protección contra el polvo, los insectos y roedores, entre otros. Ellos se construirán con los materiales más convenientes para estos fines.
- 5.2 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.
- 5.3 Las instalaciones y el equipamiento poseerán buenas condiciones de limpieza e higiene en todo momento. Tanto su disposición como el diseño permitirán una limpieza y descontaminación efectivas; se verificará la efectividad de ambos procesos.
- 5.4 El equipamiento utilizado durante la manipulación de organismos vivos y células, incluidos los de muestreo, estarán diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.
- 5.5 Las vacunas muertas, antiseros y otros productos biológicos, tales como los toxoides, extractos bacterianos, los obtenidos por técnicas de ADN_r, derivados de la sangre y el plasma humanos, una vez inactivados, pueden ser llenados en las mismas instalaciones usadas para otros productos farmacéuticos, siempre que se tomen medidas adecuadas de descontaminación, incluyendo la limpieza y esterilización, cuando proceda, sobre la base de los principios de GRC. Todos los procesos utilizados se validarán.
- 5.6 Para cada producto adicional en una instalación multiproductos, se llevará a cabo un ejercicio documentado de GRC, el que puede incluir una evaluación de la potencia y toxicología basada en los riesgos de contaminación cruzada. Se tendrán en cuenta otros factores, tales como:

- el diseño y uso de las instalaciones y los equipos,
- los flujos del personal y los materiales,
- los controles microbiológicos,
- las características fisicoquímicas del IFA,
- las características del proceso,
- los procesos de limpieza y
- las capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos, a partir de la evaluación del producto.

El resultado del proceso de GRC será la base para determinar la necesidad de que los locales y equipos se dediquen a un determinado producto o familia de productos y en qué medida debe ser así. Esto puede incluir la dedicación de partes específicas de contacto con el producto.

- 5.7 Los sistemas de drenaje, las tuberías, las válvulas y los filtros de venteo estarán apropiadamente diseñados para facilitar su limpieza y esterilización.
- 5.8 Las válvulas de los fermentadores serán apropiadas para su uso y completamente esterilizables con vapor.
- 5.9 Los filtros de venteo serán hidrófobos; se validará y establecerá el tiempo de uso de los mismos. Se comprobará la integridad a intervalos apropiados, basados en los principios de GRC.
- 5.10 La limpieza, higienización y desinfección tendrán en cuenta el hecho de que la producción de biológicos incluye, a menudo, el manejo de medios de cultivo y otros promotores del crecimiento. Se realizarán estudios de validación para garantizar la efectividad de tales procesos, incluida la eliminación de los residuos de los agentes utilizados. Durante los mismos se adoptarán precauciones de seguridad para el medio ambiente y el personal. El uso de los agentes de limpieza, higienización o desinfección no planteará ningún riesgo importante para el funcionamiento del equipo o en los productos.
- 5.11 Para contribuir con la asepsia y la contención, siempre que sea posible se utilizarán sistemas cerrados, los que se validarán. Cuando ocurran procesos abiertos, por ejemplo, en el establecimiento o expansión del banco de células o del lote de siembra, durante la adición de suplementos de crecimiento, medios de cultivo, tampones, soluciones o gases, en la toma de muestras y otras operaciones asépticas durante la manipulación de *ATMP*, las operaciones se realizarán bajo condiciones cuidadosamente controladas. Se definirán y aplicarán medidas de control, sobre la base de los principios de GRC. En las adiciones o toma de muestras, se tendrá cuidado en asegurar que los recipientes estén correctamente acoplados.
- 5.12 Siempre que sea posible, se considerarán flujos lógicos y unidireccionales del personal, materiales y procesos, así como el uso de sistemas de limpieza y esterilización en el lugar (*CIP/SIP*, por sus siglas al inglés).
- 5.13 Cuando se utilicen sistemas estériles de un solo uso, como bolsas y conectores, estos se calificarán en cuanto a la idoneidad, extractables, lixiviables e integridad.
- 5.14 En las instalaciones de fabricación donde se manejen los organismos del grupo de riesgo de bioseguridad 3 o 4, se evitará la confusión entre la entrada y salida del personal, mediante el uso de esclusas separadas de cambio de vestuario o mediante procedimientos de control.

Áreas limpias.

- 5.15 Las BPF de productos estériles definen y establecen la clasificación de las áreas limpias para este tipo de productos, en función de las operaciones, incluido el llenado aséptico final.
- 5.16 Para abordar los requisitos de clasificación y de monitoreo ambiental de los productos biológicos, en especial para las vacunas, incluyendo el establecimiento y manejo de los BCM y BCT, se considerará el documento de orientación emitido por la OMS *Environmental Monitoring of Clean Rooms in Vaccine Manufacturing Facilities. Points to consider for manufacturers of human vaccines*.
- 5.17 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 producción en curso, estarán separados de las instalaciones usadas en la fabricación de productos biológicos estériles, los que poseerán sistemas de ventilación completamente independientes y personal dedicado.

6. CONTENCIÓN

- 6.1 Se evitará la diseminación en el aire de microorganismos vivos, patógenos o virus usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso, incluidos los provenientes del personal.
- 6.2 En general, los preparados que contengan microorganismos o virus vivos no deben producirse ni llenarse en áreas utilizadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, si el fabricante puede demostrar o validar la contención y descontaminación efectivas de los microorganismos y virus vivos, podría justificarse el uso de instalaciones multiproductos. En tales casos, se considerarán medidas como la producción por campaña, el uso de sistemas cerrados o desechables, las que se basarán en los principios de GRC.
- 6.3 La producción de productos relacionados con el BCG se realizará en áreas dedicadas, con equipos y sistemas de apoyo dedicados, tales como los sistemas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, CVAA, para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.
- 6.4 Los microorganismos formadores de esporas se manipularán en instalaciones dedicadas, hasta que se complete y verifique el proceso de inactivación. Para *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* se usarán instalaciones estrictamente dedicadas para cada producto individual. Cuando se considere la producción por campaña en uno o más áreas, solo se procesará un producto a la vez.
- 6.5 Se usarán instalaciones y equipos de producción dedicados adicionalmente para:

- la manipulación de células vivas capaces de persistir en el entorno de fabricación;
 - los organismos patógenos de los grupos de riesgo de bioseguridad 3 o 4 y
 - productos medicinales derivados de sangre o plasma humanos, etapas previas a la inactivación viral, con equipos destinados exclusivamente para estos propósitos.
- 6.6 Se aplicarán los requisitos de contención específicos a la vacuna contra la poliomielitis, de acuerdo con el plan de acción global de la OMS para minimizar el riesgo asociado a la instalación, así como las directrices para la producción segura y el control de la calidad de la vacuna de poliomielitis inactivada, fabricada a partir de poliovirus salvajes.
- 6.7 Las medidas y los procedimientos necesarios para la contención es decir, para proteger el medio ambiente y garantizar la seguridad del operador, no entrarán en conflicto con los definidos en el país para garantizar la calidad del producto.
- 6.8 Las puertas de las esclusas de aire o cajas de paso *pass-box* estarán interbloqueadas para evitar que se abran simultáneamente. Donde sea necesario, estarán dotadas de alarmas de presión diferencial, las que se validarán y monitorearán.
- 6.9 Los sistemas de CVAA se diseñarán, construirán, mantendrán y monitorearán de manera que:
- se garantice una temperatura y humedad relativa satisfactorias, tanto para las operaciones, como considerando la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora,
 - se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de producción, según sea necesario.
- 6.10 Se definirá la necesidad de unidades de tratamiento de aire dedicadas o sistemas de un solo paso sin recirculación, es decir, con 100 % de aire fresco, basado en los principios de GRC, teniendo en cuenta los riesgos del proceso y el equipamiento, la clasificación de riesgo biológico y los requisitos de contención del organismo pertinente.
- En el caso de los organismos de los grupos de riesgo de bioseguridad 3 o 4, el aire no se recirculará a ninguna otra área de la instalación y se expulsará a través de filtros de aire de partículas de alta eficiencia (*HEPA*, por su sigla en inglés) cuyo funcionamiento y eficacia se verifique periódicamente.
 - Cuando se manejen organismos del grupo de riesgo de bioseguridad 4, se requerirá un sistema de ventilación dedicado.
- 6.11 Las áreas donde se manejan organismos del grupo de riesgo de bioseguridad 3 o 4 siempre tendrán una presión negativa de aire en relación con el medio ambiente. Esto asegurará la contención en eventos poco probables, como una falla en el interbloqueo de las puertas.
- 6.12 Cuando sea necesaria la filtración del aire de salida, se garantizará el cambio seguro de los filtros o se emplearán carcassas de bolsa en bolsa, también conocidas como *bag-in-bag-out*. Una vez retirados, los filtros se descontaminarán y destruirán adecuadamente. Para garantizar la inactivación efectiva de los organismos patógenos del grupo de riesgo de bioseguridad 3 o 4, además de la filtración *HEPA*, se pueden considerar otras tecnologías para este propósito, como la inactivación por calor o barrido de vapor en el aire de escape.
- 6.13 El equipo de contención primario se diseñará y calificará inicialmente en cuanto a su integridad, para asegurar que se impida el escape de agentes o materiales biológicos al área de trabajo inmediata y al ambiente exterior. A partir de entonces, de acuerdo con las directrices pertinentes y los principios de GRC, se realizarán pruebas periódicas para garantizar que el equipo esté en condiciones de funcionamiento adecuadas.
- 6.14 Las actividades asociadas con la manipulación de agentes biológicos vivos, que puedan conducir a la formación de aerosoles, como la centrifugación o la mezcla de productos, se contendrán de tal manera que se prevenga la contaminación de otros productos o la salida de agentes vivos al área de trabajo o ambiente exterior. Se tendrá en cuenta, como parte de la gestión de tales riesgos, la viabilidad de dichos organismos y clasificación del riesgo biológico.
- 6.15 Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos o material potencialmente infeccioso, se tratarán de forma rápida y segura. Se dispondrán de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupos de organismos relacionados. Cuando se trate de diferentes cepas de bacterias o de virus muy similares, el proceso de descontaminación podría validarse con una cepa representativa, a menos que las cepas varíen significativamente en su resistencia a los agentes descontaminantes utilizados.
- 6.16 Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar la contaminación del sistema de drenaje con efluentes peligrosos. Los sistemas de drenaje se diseñarán de tal manera que los efluentes puedan neutralizarse o descontaminarse efectivamente, para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.
- 6.17 Se instalarán sistemas específicos y validados de neutralización o descontaminación de los efluentes, que puedan contener materiales infecciosos o potencialmente infecciosos para la producción. Se cumplirán las regulaciones nacionales para minimizar el riesgo de contaminación del ambiente externo, acorde con la naturaleza biopeligrosa de los materiales de desecho.
- ## 7. INSTALACIONES PARA LOS ANIMALES Y SU CUIDADO
- 7.1 Los animales o microorganismos empleados en la producción y el control se mantendrán en instalaciones independientes de las demás áreas de producción, con sistemas autónomos de ventilación.
- 7.2 El diseño de la instalación garantizará un flujo unidireccional y locales separados físicamente, destinados a los animales sanos, animales inoculados, áreas de descontaminación de desechos y a los estudios post-

mortem. El personal y los visitantes también seguirán un flujo definido para evitar la contaminación cruzada.

- 7.3 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.
- 7.4 Las instalaciones 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.
- 7.5 Se contará con áreas para desinfectar las jaulas, si es posible con vapor, y con incinerador para eliminar los desechos y cadáveres de los animales.
- 7.6 Se definirán criterios como la edad, el sexo, peso y estado de salud para las diferentes especies y líneas de animales, tanto para ser usados en producción, como en control de la calidad, incluyendo en las pruebas de inocuidad; los datos se monitorearán y registrarán.
- 7.7 El personal que trabaja en los locales con los animales estará provisto de vestimenta especial, de uso exclusivo del área; contará con instalaciones para el cambio de ropa y duchas.
- 7.8 Además de monitorear el cumplimiento de las regulaciones de EET, también se vigilarán y registrarán otros agentes adventicios que son motivo de preocupación, incluidos los que causan enfermedades zoonóticas y en los animales de origen, de conformidad con el asesoramiento de los especialistas para establecer dichos programas.
- 7.9 Se investigarán los problemas de salud que se presenten en los animales fuente o donantes, con respecto a su idoneidad, así como la idoneidad de los animales en contacto, para su uso continuo, por ejemplo, en la fabricación, como fuentes de materiales de partida, para el control de la calidad y pruebas de seguridad. Las decisiones se documentarán.
- 7.10 Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, se mantendrá la trazabilidad en la creación de dichos animales, desde los animales de origen.
- 7.11 La separación de las diferentes especies de animales, antes y durante los controles, se realizará empleando procedimientos de readaptación animal, como parte de los requisitos de las pruebas.
- 7.12 Los animales, agentes biológicos y ensayos llevados a cabo estarán sujetos a un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión.
- 7.13 Se evitará la presencia de animales vivos en la zona de producción, a menos que se justifique lo contrario.
- 7.14 La manipulación de huevos embrionados estará permitida en el área de producción que lo requiera.
- 7.15 Si se requiere la extracción de tejidos u órganos de animales, se deberá tener especial cuidado para evitar la contaminación del área de producción; para ello, se aplicarán procedimientos de desinfección adecuados.
- 7.16 Se establecerá un procedimiento donde se describirá el proceso de toma de decisiones utilizado para evaluar la

idoneidad del IFA o producto terminado en el que se han utilizado o incorporado materiales de partida de origen animal. El proceso de toma de decisiones incluirá el reensayo de muestras de referencia de colecciones anteriores del mismo animal donante, cuando proceda, para establecer la última donación negativa.

- 7.17 El período de retiro de los agentes terapéuticos utilizados para tratar a los animales de fuentes donantes se documentará y se tendrá en cuenta considerar la eliminación de esos animales del programa durante períodos definidos.
- 7.18 Se tendrá especial cuidado en la prevención y control de las infecciones en los animales fuente / donantes. Se tomarán medidas que abarcarán aspectos como el abastecimiento, las instalaciones, la cría, los procedimientos de bioseguridad, los regímenes de pruebas, el control de las camas y los materiales de alimentación, el suministro de aire fresco al 100 %, el diseño apropiado del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado, el suministro de agua y las condiciones de temperatura y humedad apropiadas para la especie que se manipula.

8. MATERIALES DE PARTIDA

- 8.1 Los materiales de partida requerirán de información y documentación necesaria sobre la fuente, el origen, la cadena de suministro, el método de fabricación y controlarse de acuerdo con los principios establecidos en la regulación nacional vigente de BPF para productos farmacéuticos.
- 8.2 Los fabricantes conservarán información que describa la fuente y la calidad de los materiales biológicos utilizados durante al menos un año después de la fecha de vencimiento de los productos terminados.
- 8.3 Todos los proveedores y fabricantes de materiales de partida serán inicialmente calificados, empleando un enfoque basado en riesgos y criterios documentados. Se realizarán evaluaciones periódicas de su estado. Se prestará especial atención a la identificación y monitoreo de cualquier variabilidad que pueda afectar a los procesos biológicos.
- 8.4 Los fabricantes subcontratados o proveedores intermediarios de materiales de partida, que podrían incrementar el riesgo de contaminación al realizar operaciones de reenvasado, serán cuidadosamente calificados. De ser necesario, se desarrollarán auditorías como parte de dicho proceso.
- 8.5 Los materiales de partida se muestrearán en condiciones apropiadas para evitar la contaminación y la contaminación cruzada.
- 8.6 Se realizará una prueba de identidad o equivalente en cada lote de material de partida, antes de su liberación. El número de contenedores muestreados se justificará sobre la base de los principios de GRC y de acuerdo con las BPF:
 - La identificación de los materiales de partida cumplirá con los requisitos apropiados para la etapa de fabricación.
 - El nivel de las pruebas será proporcional al nivel de calificación del proveedor y la naturaleza de los materiales empleados.

- En el caso de los materiales de partida utilizados para fabricar IFA, el número de muestras tomadas se basará en criterios estadísticamente reconocidos y en los principios de GRC.
 - En los materiales de partida e intermedios utilizados en la formulación de un producto terminado, cada contenedor será objeto de muestreo para pruebas de identidad, de acuerdo con los principios de BPF para productos farmacéuticos.
- 8.7 En el caso de los materiales de partida estériles se aceptará que el muestreo no se realice al momento de la recepción; las muestras podrán tomarse en el momento del uso. En tales casos, la liberación del producto terminado estará condicionada a los resultados satisfactorios de estas pruebas.
- 8.8 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 mismos. El uso de dicho material se justificará claramente, de manera documentada, y los riesgos se evaluarán, según los principios de GRC. La liberación del producto final será condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos. Se garantizará que esta no sea una práctica habitual y que solo ocurra con la justificación del riesgo asumido.
- 8.9 Se evaluará el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en agentes como los que causan EET. También deberán controlarse otros materiales que entren en contacto directo con equipos de fabricación o con posibles superficies de contacto del producto como medios filtrantes, medios de crecimiento durante simulaciones de procesos asépticos y lubricantes. Se realizará una evaluación de riesgos de calidad para evaluar el potencial de agentes extraños en los materiales de partida biológicos.
- 8.10 La esterilización de los materiales de partida se realizará mediante calor siempre que sea posible. También se podrán emplear otros métodos validados apropiados para este propósito.
- 8.11 Los controles necesarios para garantizar la calidad de los materiales de partida estériles y del proceso de fabricación aséptico estarán basados en los principios contenidos en las BPF para productos estériles.
- 8.12 Se controlará el transporte de materiales críticos, materiales de referencia, sustancias activas, tejidos humanos y células al sitio de fabricación como parte de un acuerdo de calidad por escrito entre las partes responsables si son entidades comerciales diferentes.
- 8.13 Los sitios de fabricación tendrán evidencia documental del cumplimiento de las condiciones de almacenamiento y transporte especificadas, incluidos los requisitos de la cadena de frío, en los casos necesarios.

9. DOCUMENTACIÓN

- 9.1 Las especificaciones para las materias primas biológicas incluirán detalles adicionales sobre su fuente, origen y método de producción, así como 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.

- 9.2 Se requieren también especificaciones para productos intermedios y graneles de productos biológicos.
- 9.3 Existirá una orden de producción para cada tamaño de lote, que sea copia fiel de la fórmula maestra.
- 9.4 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.
- 9.5 Los registros de la producción de los lotes proporcionarán los datos completos de la historia de fabricación de cada lote y mostrarán que éste ha sido producido, envasado y controlado de acuerdo con los procedimientos aprobados.
- 9.6 En el caso de las vacunas, por cada lote fabricado, se preparará un protocolo resumido para su liberación por el CECMED, cuyo contenido se corresponderá con el aprobado en el Registro Sanitario.
- 9.7 Los registros de producción y control de los lotes se conservarán al menos un año después de la fecha de vencimiento de cada producto biológico y estarán en todo momento a disposición de las autoridades competentes. Se ha comprobado que tales documentos conservados por períodos más largos pueden proporcionar información útil relacionada con los eventos adversos atribuidos a la inmunización (*AEFI*, por su sigla al inglés) y otras investigaciones.
- 9.8 Algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de los materiales que constituyen un lote, en particular las células somáticas en el contexto de los *ATMP*. En el caso de situaciones autólogas y de donantes compatibles, el producto fabricado se considerará como un lote.

10. PRODUCCIÓN

- 10.1 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.
- 10.2 Los parámetros críticos de operación u otros parámetros de entrada que puedan afectar la calidad del producto, serán identificados, validados y documentados. Se demostrará que los mismos se mantienen dentro de los requisitos.
- 10.3 Se demostrarán las propiedades de promoción del crecimiento de cada lote de medio de cultivo preparado. Siempre que sea posible, los medios de cultivo se esterilizarán *in situ* mediante calor. Los gases, medios de cultivo, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes, entre otros, serán adicionados a los fermentadores o biorreactores a través de filtros en línea de retención microbiana o los mismos serán pre-esterilizados e introducidos asépticamente.

- 10.4 Los cultivos puros se manipularán usando procedimientos apropiados, para prevenir la contaminación adventicia durante la producción.
- 10.5 Debido a la variabilidad de los productos biológicos y de los procesos de fabricación correspondientes, los materiales de partida aprobados que deben medirse o pesarse para el proceso de producción, como medios de cultivo, soluciones y tampones, pueden mantenerse en pequeñas existencias en la zona de producción, durante un período de tiempo determinado y con arreglo a criterios definidos, como la duración de la fabricación del lote o de la campaña. Durante ese almacenamiento temporal se mantendrán las condiciones de almacenamiento y controles apropiados. Tales materiales no se devolverán a las existencias generales. Los materiales utilizados para formular los tampones, medios de cultivo, entre otros, se pesarán y convertirán en una solución en un área separada utilizando protección local, como una cabina de pesaje clasificada, y fuera de las áreas de procesamiento aséptico, con el fin de minimizar la contaminación del producto con partículas.
- 10.6 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 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.
- 10.7 En los casos en que se lleve a cabo un proceso de inactivación o remoción viral, se tomarán medidas, por ejemplo, en relación con el diseño de la instalación, el flujo unidireccional y el equipamiento, para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados por los no tratados.
- 10.8 El uso de antibióticos en fases tempranas de la producción, para ayudar a prevenir la contaminación microbiana inadvertida o para reducir la biocarga de los tejidos y células, estará debidamente justificado. En tales casos, los antibióticos se removerán del proceso en la etapa y bajo las condiciones especificadas en el Registro Sanitario. Se definirán y validarán los niveles residuales aceptables. La penicilina y otros betalactámicos no se usarán en ninguna etapa del proceso.
- 10.9 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.
- 10.10 Los procesos de limpieza del equipamiento estarán diseñados para remover endotoxinas, microorganismos, elementos tóxicos, proteínas contaminantes residuales u otros contaminantes potenciales.
- 10.11 Los lotes de productos intermedios o graneles que no cumplan especificaciones no se mezclarán 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.
- 10.12 Cuando los materiales, incluidos los documentos, se contaminen por derrames, aerosoles o por estar involucrados con organismos potencialmente infecciosos, estos se desinfectarán apropiadamente; la información se transferirá por otros medios.
- 10.13 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.
- 10.14 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.
- 10.15 Debido a que las condiciones de cultivo, los medios y los reactivos están diseñados para promover el crecimiento de las células o los microorganismos de interés, no contaminados con ningún otro organismo, se prestará especial atención a la estrategia de control para asegurar que existen pasos robustos para prevenir o minimizar la aparición de biocarga no deseada, endotoxinas, virus de origen animal y humano, así como metabolitos asociados.
- 10.16 El proceso de GRC será la base para implementar las medidas técnicas y organizativas necesarias para minimizar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada. Tales acciones incluirán, pero no se limitarán a:
- a) emplear instalaciones y equipamientos dedicados siempre que proceda, incluyendo los utilizados en el monitoreo ambiental, la calibración y la calificación / validación;
 - b) llevar a cabo el procesamiento y el llenado en áreas segregadas;
 - c) evitar la fabricación de distintos productos al mismo tiempo, a menos que estén efectivamente separados;
 - d) contener la transferencia de material por medio de una esclusa de aire y un apropiado tipo de *pass-box* con procedimientos de transferencia validados, cambio de ropa y lavado y descontaminación efectivos del equipo;
 - e) usar sistemas cerrados de producción;
 - f) utilizar tecnologías, artículos o componentes desechables, de un solo uso;
 - g) recircular aire solamente tratado, filtrado a través de un filtro por HEPA;
 - h) evitar la formación de aerosoles, especialmente por centrifugación o mezclado;
 - i) usar recipientes esterilizados o con una comprobada baja carga biológica y de endotoxinas;
 - j) adquirir conocimiento de las características fundamentales, por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia y susceptibilidad a la inactivación, de todas las células, organismos y

- cualquier agente adventicio dentro de la misma instalación;
- k) considerar la aceptabilidad del trabajo concurrente en los casos en que la producción se caracteriza por múltiples lotes pequeños de diferentes materiales de partida, por ejemplo, productos basados en células, teniendo en cuenta factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de pérdida total de un producto de o para pacientes específicos durante el desarrollo de la estrategia de control de contaminación cruzada;
- l) prevenir el riesgo de que organismos vivos y las esporas entren en áreas o equipos no relacionados, abordando todas las posibles vías de contaminación cruzada, por ejemplo, a través del sistema de CVAA;
- m) realizar un monitoreo ambiental específico del microorganismo que se está fabricando en las zonas adyacentes, prestando atención a los riesgos de contaminación cruzada que surgen del uso de ciertos equipos de monitoreo, como el que se emplea para la vigilancia de las partículas en el aire, en áreas que manejan organismos vivos o formadores de esporas;
- n) usar la producción por campañas.
- 10.17 Cuando corresponda, el área de preparación del inóculo estará diseñada de manera que controle eficazmente el riesgo de contaminación, al mismo tiempo que estará equipada con un gabinete de bioseguridad para la contención primaria.
- 10.18 Ciertas operaciones exigen el monitoreo y registro continuo de los datos durante el proceso de producción, por ejemplo, la fermentación y la pasteurización. Tales registros continuos formarán parte del expediente del lote. En los cultivos continuos se prestará especial atención a parámetros tales como la temperatura, el pH, la presión parcial de oxígeno disuelto (pO₂), el dióxido de carbono (CO₂) y el flujo de alimentación o fuente de carbono con respecto al crecimiento de las células.
- 10.19 Durante el proceso productivo, fundamentalmente en las etapas de purificación, se utiliza una amplia variedad de equipos y componentes asociados, en contacto directo con el producto, por ejemplo, resinas, matrices cromatográficas, membranas de filtración, incluyendo de diafiltración y ultrafiltración. Cuando estos se utilicen en la fabricación por campaña y en instalaciones multiproductos, se aplicarán los principios de GRC para diseñar su estrategia de control:
- No es aceptable la reutilización de componentes para productos diferentes, es decir, serán dedicados por producto.
 - Se desaconseja la reutilización de componentes en diferentes etapas del procesamiento de un mismo producto; si se realiza, se validará.
 - Se definirán y validarán los criterios de aceptación, las condiciones de operación, los métodos de regeneración, la vida útil y los métodos y frecuencia de higienización o esterilización, el proceso de limpieza y el tiempo de espera para el uso de componentes reutilizados. Se prestará particular atención a la vigilancia de las cargas biológicas y endotoxinas.
- 10.20 Los *housings* o soportes de las unidades de diafiltración, así como los sistemas de mangueras que forman parte del equipamiento, serán debidamente limpiados e higienizados antes de cada cambio.
- 10.21 Cuando se disponga de información adversa sobre la salud de los donantes, humanos o animales, después de la obtención o el procesamiento, y la misma se relacione con la calidad del producto, se adoptarán las medidas apropiadas, incluida la retirada del producto, si procede.
- 10.22 Existirá un procedimiento para abordar los fallos del equipamiento o los accesorios, como la falla del filtro de venteo de aire, el que incluirá una revisión del impacto sobre el producto. Se notificarán al CECMED las fallas identificadas luego de la liberación del lote, y se considerará la necesidad de retiro del mismo.
- 10.23 Como parte de la estrategia de control, el grado de control de la contaminación ambiental por partículas y microorganismos de los locales de producción se adaptará al producto intermedio o terminado, así como a la etapa del proceso, teniendo en cuenta el posible nivel de contaminación de las materias primas y los riesgos para el producto terminado.
- 10.24 El programa de monitoreo ambiental (PMA) se complementará con métodos que permitan detectar la presencia de los microorganismos específicos utilizados para la producción, por ejemplo, levaduras recombinantes y bacterias productoras de toxinas o polisacáridos. El PMA incluirá también, sobre la base de los principios de la GRC, la detección de los organismos producidos y posibles agentes adventicios, especialmente cuando se aplica la producción por campaña.
- 10.25 La fabricación de derivados de la sangre y el plasma humanos cumplirá con las disposiciones reguladoras establecidas en el país para este tipo de productos.
- Bancos de células y lotes de siembra.**
- 10.26 La producción de IFA fabricados por cultivo / fermentación celular cumplirá con los requisitos de Buenas Prácticas Establecidas en el Anexo 09 de las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigente.
- 10.27 Para evitar la pérdida o cambios no deseados de las propiedades genéticas que podría derivarse de repetidos subcultivos o generaciones múltiples, la producción de productos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales se basará en un sistema de bancos de células o de lotes de siembra maestros y de trabajo, que es el comienzo del proceso de fabricación de ciertos productos biológicos, por ejemplo, vacunas.
- 10.28 El número máximo de generaciones, expresadas como pases o duplicaciones, entre el lote de siembra o el banco de células y el producto terminado, será conforme con lo aprobado en el Registro Sanitario y no se excederá. El escalado de los procesos no cambiará esta relación.
- 10.29 Se seguirán los procedimientos de cuarentena y liberación para los bancos de células o de lotes de siembra maestros y

- de trabajo, incluida la caracterización y el análisis adecuados de los contaminantes. Inicialmente, realizarán pruebas de caracterización completa del BCM, incluida la identificación genética. Un nuevo BCM, de un clon inicial anterior, BCM o BCT, se someterá a las mismas pruebas establecidas que el BCM original, a menos que se justifique lo contrario. Posteriormente, se verificará periódicamente la viabilidad, la pureza y otros atributos que indican la estabilidad de los lotes semillas y los bancos de células, con arreglo a criterios justificados. La evidencia de la estabilidad y recuperación de los lotes de siembra y bancos de células se documentará y se mantendrán los registros de manera que permitan la evaluación de las tendencias.
- 10.30 Los lotes de siembra y bancos de células serán constituidos, usados y mantenidos de forma que se minimice el riesgo de contaminación o alteración.
- 10.31 El establecimiento y manejo de los bancos celulares o lotes de siembra se realizará en condiciones que sean demostrablemente apropiadas. Estas incluirán un entorno controlado adecuado para proteger al lote de siembra o al banco de células, así como al personal que los manipula.
- 10.32 Durante el establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no se manipulará simultáneamente ningún otro material vivo o infeccioso, como virus, líneas celulares o cepas microbianas, en la misma área o por las mismas personas.
- 10.33 Cada contenedor de almacenamiento estará adecuadamente sellado, claramente identificado / etiquetado y conservado a una temperatura adecuada. Se mantendrá un inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento se registrará continuamente y, cuando corresponda, se controlará el nivel de nitrógeno líquido. Se registrará cualquier desviación de los límites establecidos, así como cualquier acción correctiva y preventiva tomada. Las desviaciones de temperatura se detectarán lo antes posible, por ejemplo, mediante el uso de un sistema de alarma para la temperatura y los niveles de nitrógeno.
- 10.34 Cuando en el proceso de fabricación se utilicen células humanas o animales como células alimentadoras, se establecerán controles adecuados sobre su obtención, ensayo, transporte y almacenamiento.
- 10.35 Los medicamentos basados en células suelen generarse a partir de un *stock* de células obtenido de un número limitado de pases. En contraste con el sistema de dos niveles de BCM y BCT, el número de series de producción de un *stock* de células está limitado por el número de alícuotas obtenidas después de la expansión y no cubre todo el ciclo de vida del producto. Los cambios en el *stock* de células estarán cubiertos por un protocolo de validación y se comunicarán al CECMED.
- 10.36 Los lotes de siembra y los bancos de células se almacenarán y usarán de manera que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración, por ejemplo, en congeladores calificados de ultra baja temperatura o en contenedores de almacenamiento de nitrógeno líquido. Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes lotes de siembra o bancos de células en la misma área o equipo evitarán la confusión y se tendrá en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales a fin de evitar la contaminación cruzada.
- 10.37 Se definirán las condiciones de almacenamiento y manipulación de los bancos de células o lotes de siembra. El acceso será controlado y restringido al personal autorizado y bajo supervisión de una persona responsable; se mantendrán registros de acceso apropiados. También se establecerán registros para la ubicación, la identidad y el inventario de cada uno de los contenedores. Una vez que se retiren los contenedores del sistema de gestión del lote de siembra o banco de células, no volverán a almacenarse.
- 10.38 Los BCM o LSM, y preferiblemente también los de BCT o LST, se almacenarán en dos o más sitios separados y controlados, para minimizar el riesgo de pérdida total, debido a un desastre natural, mal funcionamiento del equipo o error humano. Los controles realizados a tales locaciones proporcionarán las garantías descritas en los sub-apartados anteriores. Existirá un plan de contingencia.
- Producción por campaña.**
- 10.39 La decisión de utilizar una instalación o línea de llenado para la producción por campaña se justificará de manera documentada y se basará en un enfoque de riesgo sistemático para cada producto o cepa, teniendo en cuenta los requisitos de contención y el riesgo de contaminación cruzada con el producto subsiguiente.
- 10.40 Se validarán los procedimientos de cambio de campaña, incluidas las técnicas sensibles utilizadas para la determinación de residuos. Se definirán criterios de aceptación de limpieza adecuados sobre una base toxicológica de los residuos del producto de la última campaña, según corresponda.
- 10.41 El equipo asignado a la producción continua o a la producción por campaña de lotes sucesivos del mismo producto intermedio se limpiará a intervalos validados apropiados, para evitar la acumulación y el arrastre de contaminantes, como degradantes del producto o niveles objetables de microorganismos.
- 10.42 Para las operaciones posteriores de ciertos productos por ejemplo, en las vacunas contra la tos ferina o la difteria, la producción por campaña puede ser aceptable si se justifica debidamente. Para las operaciones de acabado, formulación y llenado, la necesidad de instalaciones dedicadas o el uso de una misma instalación por campaña dependerá de las características específicas del producto biológico, de las características de los otros productos, incluidos los no biológicos, y en las tecnologías de llenado utilizadas, como los sistemas cerrados de uso único. Las operaciones de etiquetado y envasado pueden llevarse a cabo en una instalación multiproductos.
- 10.43 El cambio de campaña implica una descontaminación / esterilización intensiva, de ser necesario, así como la limpieza de todos los equipos, accesorios e instalaciones utilizados durante la producción. Se considerará lo siguiente:
- los desechos se eliminarán del área de fabricación o se enviarán al sistema de bio-residuales de manera segura;
 - los materiales se transferirán mediante un

procedimiento apropiado;

- la unidad de calidad confirmará el despeje del área mediante inspección y revisará la información relacionada con el cambio de campaña, incluidos los resultados de monitoreo, antes de liberar el área para el próximo producto.

- 10.44 Cuando sea necesario, un producto biológico y su diluyente pueden llenarse en la misma instalación, de acuerdo con la estrategia productiva de la campaña definida para el producto terminado.
- 10.45 Cuando se considera la producción por campaña, la disposición de las instalaciones, así como el diseño de los locales y el equipamiento permitirán una limpieza y descontaminación / esterilización efectivos, si es necesario, basadas en los principios de GRC y en los procedimientos validados después de la campaña de producción. Además, puede ser necesario considerar, en la etapa de diseño de la instalación, la posible necesidad de fumigación.

Etiquetado.

- 10.46 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.
- 10.47 Las etiquetas colocadas en los envases primarios y en los estuches o cajas exteriores serán legibles y visibles. En la etiqueta interior o del envase primario se imprimirá la información clave mínima, mientras que, en la exterior, por ejemplo, en el estuche, o en el prospecto se proporcionará la información. El contenido del material de envase impreso estará en correspondencia con lo aprobado en el Registro Sanitario.
- 10.48 Se verificará la idoneidad de las etiquetas para temperaturas bajas y ultra-bajas de almacenamiento, donde tales temperaturas se utilicen. Las mismas permanecerán debidamente adheridas a los envases en diferentes condiciones de almacenamiento, durante la vida útil del producto. La etiqueta y su adhesivo no poseerán ningún efecto adverso sobre la calidad del medicamento, causado por lixiviación, migración u otros medios.

Productos de fuente animal.

- 10.49 Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, se aplicarán controles basados en los principios de GRC. Las responsabilidades de cada uno de los involucrados en la cadena de suministro estarán claramente documentadas.
- 10.50 Cuando los tejidos animales son suministrados por mataderos, estos operarán cumpliendo la legislación vigente en el país.
- 10.51 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.

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

Alérgenos.

- 10.53 Se mantendrán adecuados controles de bioseguridad para las colonias, por ejemplo, ácaros, utilizados para la extracción de los alérgenos.
- 10.54 Los alérgenos se almacenarán en condiciones definidas para minimizar su deterioro.
- 10.55 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.
- 10.56 Se describirán los procesos para la fabricación de extractos de alérgenos modificados, por ejemplo, alergoides, conjugados. Los productos intermedios se identificarán y controlarán en el proceso.
- 10.57 Las mezclas de extractos de alérgenos se prepararán a partir de extractos individuales obtenidos de materiales de base única.

Inmunosueros de origen animal.

- 10.58 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.
- 10.59 La inmunización, prueba de sangrado y los horarios de colecta de la sangre estarán conformes con la información descrita en el Registro Sanitario.

Vacunas.

- 10.60 Cuando se usen huevos embrionados, se asegurará el estado de salud de las fuentes animales utilizadas en la producción de los mismos, es decir, animales SPF o sanos.
- 10.61 Se validará la integridad de los recipientes utilizados para almacenar productos intermedios, así como los tiempos de espera (del inglés *holding times*).
- 10.62 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.
- 10.63 Los recipientes que contienen productos inactivados o destoxificados no se abrirán o muestrearán en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
- 10.64 La secuencia de adición de IFA, excipientes y adyuvantes, en la formulación de un producto intermedio o terminado, estará en conformidad con su Registro Sanitario.

Productos recombinantes.

- 10.65 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 reducir las a niveles aceptables.

- 10.66 El uso de células en producción puede requerir el incremento de las medidas que deben adoptarse para asegurar que estén libres de virus.
- 10.67 En el caso de producciones que involucran cosechas múltiples, el período de cultivo continuo estará dentro de los límites especificados.
- 10.68 Los procesos de purificación para remover proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, virus y otras impurezas no deseadas estarán dentro de los límites definidos validados.

Anticuerpos monoclonales.

- 10.69 Se mantendrán medidas de control adecuadas para las diferentes fuentes de células y los materiales utilizados para establecer el hibridoma o la 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.

- 10.70 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.
- 10.71 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.
- 10.72 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.
- 10.73 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.
- 10.74 Se registrarán las condiciones ambientales, por ejemplo, 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.

11. CONTROL DE LA CALIDAD

- 11.1 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.

- 11.2 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 terminado, se realizarán en una etapa apropiada de la producción.
- 11.3 Como parte del muestreo de control de la calidad y los procedimientos de ensayos para materiales y productos biológicos, se prestará especial atención a la naturaleza de los materiales que se están muestreando para evitar la contaminación, garantizar los requisitos de biocontención y de cadena de frío.
- 11.4 Las muestras para uso posterior a la liberación generalmente suelen pertenecer a una de las dos categorías siguientes: de referencia o de retención, con el fin de emplearlas en las pruebas analíticas e identificación, respectivamente. Para los productos terminados, las muestras de referencia y retención se presentarán en muchos casos de manera idéntica como unidades totalmente empaquetadas; en tales circunstancias pueden considerarse intercambiables.
- 11.5 Las muestras de referencia de los materiales de partida biológicos se conservarán en las condiciones de almacenamiento recomendadas durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado correspondiente.
- 11.6 Las muestras de referencia de otros materiales de partida, distintos de los disolventes, los gases y el agua, así como de los productos intermedios donde no se puedan ensayar los parámetros críticos en el producto terminado, se conservarán durante al menos dos años después de la liberación del producto, si su estabilidad permite este período de almacenamiento. Ciertos materiales de partida, como los componentes de los medios de cultivo, no tienen que conservarse necesariamente.
- 11.7 Las muestras de retención del producto terminado se almacenarán en su embalaje final, en las condiciones de almacenamiento recomendadas, durante al menos un año después de la fecha de vencimiento.
- 11.8 Para los productos a base de células, se realizarán pruebas microbiológicas como pruebas de esterilidad o controles de pureza en cultivos de células o bancos de células libres de antibióticos u otras sustancias inhibitorias. Cuando se empleen este tipo de sustancias se eliminarán por filtración al momento de la prueba.
- 11.9 Se asegurará, definirá y registrará la trazabilidad, el uso adecuado y el almacenamiento de los estándares de referencia. La estabilidad de los mismos se monitoreará y su desempeño se evaluará con el comportamiento de las tendencias. Se seguirán las regulaciones nacionales establecidas y recomendaciones de la OMS para la preparación, caracterización y establecimiento de

- estándares internacionales y otros estándares de referencia biológica.
- 11.10 Los estudios de estabilidad, incluidos los en tiempo real, acelerados y en condiciones de estrés, se realizarán de acuerdo con los documentos emitidos por la autoridad reguladora. El análisis de tendencia de los resultados de las pruebas establecidas en el programa de monitoreo de estabilidad asegurará la detección temprana de cambios en los resultados de los ensayos, y esta información deberá formar parte de la revisión de la calidad de los productos biológicos.
- 11.11 Para los productos donde el monitoreo continuo de la estabilidad requiere pruebas con animales y no hay alternativas apropiadas o técnicas validadas disponibles, la frecuencia de las pruebas podrá tener en cuenta un enfoque basado en riesgos, justificado en el protocolo de estabilidad.
- 11.12 Todos los métodos analíticos utilizados en el control de la calidad y en el control de proceso de productos biológicos estarán bien caracterizados, validados y documentados con un estándar satisfactorio, para obtener resultados confiables.
- 11.13 Los resultados fuera de especificación y de tendencia se investigarán 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.
- 11.14 Para la invalidación de los resultados de ensayos, así como cualquier reensayo o remuestreo se seguirán procedimientos escritos definidos por la institución.

12. VALIDACIÓN

- 12.1 Los procesos biológicos, el manejo de los materiales vivos y la producción por campaña, cuando proceda, son los aspectos principales de la fabricación de productos biológicos, que requieren validación del proceso y la limpieza. La validación de tales procesos, dada la variabilidad típica de los productos biológicos, el posible uso de materiales nocivos y tóxicos y la necesidad de procesos de inactivación, juega un papel importante en la demostración de la consistencia de la producción y de que los parámetros críticos del proceso y los atributos del producto están controlados. Siempre que proceda, se consultarán las recomendaciones vigentes de la OMS sobre la validación de métodos de fabricación específicos, por ejemplo, la remoción o inactivación de virus.
- 12.2 Se utilizará un enfoque de GRC para determinar el alcance y la extensión de la validación.
- 12.3 Se validarán todos los procesos biológicos críticos, incluyendo, entre otros, los siguientes: inoculación, multiplicación, fermentación, ruptura celular, inactivación, purificación, remoción de virus, eliminación de aditivos tóxicos y nocivos, filtración, formulación y llenado aséptico. Los parámetros de control de la producción a validar pueden incluir secuencias de adición específicas, velocidades de mezclado, controles de tiempo y temperatura, límites de exposición a la luz y contención.

- 12.4 Una vez finalizados los estudios iniciales de validación del proceso y comenzada la producción de rutina, los procesos críticos se someterán a monitoreo y evaluación de las tendencias, con el objetivo de asegurar la consistencia y detectar cualquier variabilidad inesperada. Se definirá la estrategia de monitoreo, teniendo en cuenta factores como la variabilidad inherente, la complejidad de los atributos de calidad y la heterogeneidad de los productos biológicos. Se establecerán uno o varios sistemas para detectar desviaciones no planificadas tal como se ha diseñado, a fin de garantizar que el mismo permanezca en estado de control. La recopilación y evaluación de la información y los datos sobre el desempeño del proceso permitirán detectar la variabilidad no deseada del proceso y determinará si se deben adoptar medidas para prevenir, anticipar o corregir los problemas, a fin de que el proceso permanezca bajo control.
- 12.5 Se confirmará, mediante validación, la efectividad de los procedimientos de limpieza, diseñados para eliminar sustancias biológicas, medios de crecimiento, reactivos del proceso, agentes de limpieza o de inactivación, entre otros. Tal validación es especialmente importante cuando se practique la producción por campaña.
- 12.6 Los procesos críticos para la inactivación o eliminación de microorganismos potencialmente dañinos del grupo de riesgo de bioseguridad 2 o superior, incluidos los modificados genéticamente, estarán sujetos a validación.
- 12.7 La revalidación del proceso puede desencadenarse por un cambio en el mismo, como parte del sistema de gestión de cambios; también se desarrollará a intervalos regulares predeterminados, según las consideraciones de riesgo, debido a la variabilidad de los procesos, productos y métodos. Una revisión detallada de todos los cambios, tendencias y desviaciones que se produzcan dentro de un período de tiempo definido, por ejemplo, un año, basado en la revisión periódica de la calidad del producto, puede indicar la necesidad de revalidación.
- 12.8 Se validará la integridad de los contenedores usados para almacenar productos intermedios, así como los tiempos de retención especificados, a menos que dichos productos intermedios estén recién preparados y se usen de inmediato.

13. CONTROL DE CAMBIOS DE ESTA REVISIÓN DE LA DISPOSICIÓN REGULADORA

- 13.1 Se ajusta tanto la estructura como el formato, teniendo en cuenta el PNO 07.003, del sistema de gestión de la calidad del CECMED, *Forma y contenido de las disposiciones reguladoras*, Edición 03.
- Definiciones pasa a Términos y Definiciones.
 - Se revisan y actualizan las definiciones. Se incorporan 25.
 - Instalaciones para los animales y cuidado de estos, pasa a Instalaciones para los animales y su cuidado.
 - Apartados que se adicionan: Sistema de calidad farmacéutica y gestión de riesgos para la calidad, Contención, Materiales de partida, Validación y Control de cambios.

- Sub-apartados que se añaden: Áreas limpias, en Instalaciones y equipos, y Producción en campaña, en Producción.
 - En Documentación se cambia Etiquetado para Producción y se elimina Registro de producción de lotes como subcapítulo.
- 13.2 Se modifica el orden y contenido de algunos de los requisitos reguladores, acercándolo más al seguido en las recomendaciones vigentes de la Organización Mundial de la Salud sobre el tema.
- 13.3 Se actualizan las referencias bibliográficas.
- #### 14. BIBLIOGRAFÍA
- 14.1 ANVISA. RESOLUÇÃO-RDC No. 17 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasil, 2010. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa
- 14.2 Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Materiales de referencia para medicamentos. Regulación No. 22-2012. La Habana: CECMED; 2012. 17 p. Disponible en: http://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_22-2012.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D6
- 14.3 EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use, 2018. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf
- 14.4 Health Canada. Health Products and Food Branch Inspectorate. Annex 2 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines Schedule D Drugs (Biological Drugs), GUI-0027, 2010. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0027-eng.pdf
- 14.5 ICH Q9 Quality Risk Management. 2005. [Internet]. [Consultado 2020 Oct 30] Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
- 14.6 ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems. 2008. [Internet]. [Consultado 2020 Oct 30] Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
- 14.7 Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución No. 38/2006 sobre la Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas, 2006. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: <http://www.orasen.cu/wp-content/uploads/2015/03/Resolucion-38-06.pdf>
- 14.8 NC ISO 31000 Gestión del Riesgo – Directrices. La Habana, ONN, 2018.
- 14.9 Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. Ginebra, 2004. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/CDS_CSR_LYO_2004_11SP.pdf?ua=1
- 14.10 PIC/S. PE 009-14 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use, 2018. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>
- 14.11 PNO 07.003 Forma y contenido de las disposiciones reguladoras. Edición 02. CECMED, 2016.
- 14.12 World Health Organization. Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities: points to consider for manufacturers of human vaccines. Geneva, 2012. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/env_monitoring_cleanrooms_final.pdf
- 14.13 WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fifth report. WHO Technical Report Series, No. 932, Annex 2. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). Geneva, 2006. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_reference_preparations/TRS932Annex%20Inter%20biol%20ef%20standards%20rev2004.pdf?ua=1
- 14.14 WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No. 924, Annex 4. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Geneva, 2004. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-924-annex4>
- 14.15 WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-third report. WHO Technical Report Series, No. 926, Annex 2. Guidelines for the safe production and quality control of inactivated poliomyelitis vaccine manufactured from wild polioviruses (Addendum, 2003, to the Recommendations for the production and quality control of poliomyelitis vaccine (inactivated)). Geneva, 2004. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/polio/Annex%2020\(65-89\)TRS926Polio2003.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/polio/Annex%2020(65-89)TRS926Polio2003.pdf?ua=1)
- 14.16 WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-sixth report. WHO Technical Report Series, No. 999, Annex 2. WHO good manufacturing practices for biological products. Geneva, 2016. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf?ua=1

-
- 14.17 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-seventh report. WHO Technical Report Series, No. 981, Annex 2 WHO guidelines on quality risk management. Geneva, 2013. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf
- 14.18 WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of OPV use. Geneva, 2015. [Internet]. [Consultado 2020 Jun 6] Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Reguladores del CECMED integrado por:

M. Sc. Biorkys Yáñez Chamizo
M. Sc. Wendy Rodríguez Bencomo
Lic. Humberto Ugarte Peñate
Dr. C. Celeste Sánchez González
M. Sc. Delia E. Garbey Laviellez
M. Sc. Miriam Bravo Vaillant
M. Sc. Verónica M. Ramírez Campos