

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

REGULACIÓN No. 6-2003

REQUISITOS DE LOS CONCENTRADOS LEUCOCITARIOS HUMANOS COMO
MATERIA PRIMA PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

CONTENIDO	Pág.
1. GENERALIDADES.....	4
2. DEFINICIONES.....	4
3. OBTENCION.....	4
4. ESPECIFICACIONES.....	5
5. ROTULADO.....	5
6. CONSERVACION.....	6
7. VENCIMIENTO.....	6
8. TRANSPORTACION.....	6
9. REGISTRO.....	6
10. BIBLIOGRAFIA.....	7
ANEXO.....	8

1. GENERALIDADES

- 1.1 Los concentrados leucocitarios que se obtienen en los Bancos de Sangre constituyen la materia prima fundamental para la producción de Interferón α - leucocitario y extracto dializable de leucocitos en la industria farmacéutica, por lo que deben cumplir con especificaciones establecidas.
- 1.2 La presente Regulación establece los requisitos de calidad que el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) considera aceptables y necesarios para los concentrados leucocitarios obtenidos en los Bancos de Sangre del país, y que son enviados a la industria farmacéutica para su procesamiento con vistas a la producción de Interferón α - leucocitario y extracto dializable de leucocitos.
- 1.3 Esta Regulación actualiza la Regulación 6-97 “Requisitos de los Concentrados Leucocitarios Humanos como Materia Prima para la Industria Farmacéutica” y se complementa con la versión vigente de la Regulación “Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana obtenida por donación”, del CECMED.
- 1.4 Es aplicable a todos los Bancos de Sangre del país donde se obtienen concentrados leucocitarios humanos, así como a la industria farmacéutica productora de Interferón α - leucocitario y extracto dializable de leucocitos.

2. DEFINICIONES

- 2.1 **Cámara de seguridad biológica (CSB).** Equipo que constituye el elemento principal de contención física. Las CSB de la Clase II están constituidas por una cámara abierta por delante, con un flujo laminar vertical y el aire de entrada y salida pasa a través de filtros de alta eficiencia (filtros HEPA). Su diseño permite la protección simultánea del operador, el producto y el medio ambiente.
- 2.2 **Capa leucocitaria.** También conocida por su nombre inglés *Buffy Coat*, es la capa blanquecina que se deposita entre los glóbulos rojos y el plasma en la sangre anticoagulada, centrifugada o sedimentada. Está compuesta mayormente por leucocitos y plaquetas.
- 2.3 **Citaféresis.** Separación de células de la sangre entera mediante aféresis con el fin de obtener concentrados celulares y devolver el plasma residual al donante.
- 2.4 **Concentrado leucocitario.** A los efectos de este documento, es la suspensión de la capa leucocitaria en un volumen establecido de plasma.
- 2.5 **Nomograma.** Gráfico utilizado para determinar valores desconocidos.

3. OBTENCION

- 3.1 Para el proceso de obtención del concentrado leucocitario se cumplirá lo establecido en la versión vigente de la Regulación de *Buenas Prácticas para Bancos de Sangre*, del CECMED.
- 3.2 Las unidades de sangre utilizadas para la obtención de la capa leucocitaria no deberán tener más de 6 horas de extraídas.
- 3.3 Sólo se aceptarán los concentrados leucocitarios obtenidos de aquellos individuos que:

- a) Cumplan con los requisitos establecidos nacionalmente en la Resolución Ministerial vigente sobre Selección de Donantes de sangre.
 - b) El examen médico y ensayos de laboratorio hayan demostrado que se encuentran libres de agentes infecciosos detectables y transmisibles mediante la sangre y sus derivados.
- 3.4 Cada unidad de sangre almacenada en bolsas plásticas, destinada a la obtención del concentrado leucocitario se centrifugará a 2 548 g durante 7 minutos a 4 °C, (ver Anexo 1)
- 3.5 La extracción de la capa leucocitaria se realizará en cámara de seguridad biológica clase II.
- 3.6 Los concentrados leucocitarios se separarán de la sangre total sin abrir el sistema.
- 3.7 Se tomarán medidas adecuadas para garantizar la trazabilidad de todas las donaciones que componen cada unidad de concentrado leucocitario.
- 3.8 Se garantizará la descontaminación y eliminación del material y los residuales según lo establecido en la versión vigente de la Regulación de “Buenas Prácticas para Bancos de Sangre”, del CECMED.

4. ESPECIFICACIONES

- 4.1 Envase primario. Se cumplirá lo establecido en la versión vigente de la Regulación “Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana obtenida por donación”, del CECMED
- 4.2 Requisitos de aptitud biológica. Se cumplirá lo establecido en la versión vigente de la Regulación “Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana” *obtenida por donación*, del CECMED, excepto el punto referente a *Detección de anticuerpos irregulares*.
- a) Adicionalmente, toda unidad de sangre que constituya un material de partida para la producción de los Concentrados Leucocitarios será sometida al ensayo de detección de anticuerpos contra los virus de la leucemia linfotrópica humana (HTLV I/II), siguiendo el algoritmo establecido en el Anexo 1 de la Regulación vigente “Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana obtenida por donación”.
- 4.3 Viabilidad leucocitaria: Mayor que 95%.
- 4.4 Volumen de fracción globular eritrocitaria: Menor que 0,5.
- 4.5 Conteo de leucocitos: $1,5 \times 10^9$ células por unidad. Si se trata de frascos, se admitirá un límite inferior de hasta $0,65 \times 10^9$ células por unidad.
- 4.6 Se colectarán entre 30 y 50 mL de la capa leucocitaria de cada unidad de sangre total.
- 4.7 Aseguramiento de la Calidad comprobará el cumplimiento de las especificaciones antes de liberar el producto.

5. ROTULADO

- 5.1 El rotulado será legible e indeleble, y se colocará de forma tal que permita la inspección visual del contenido. Comprenderá:
- a) Nombre del producto.
 - b) Nombre o código del Banco de Sangre.
 - c) Número de lote. Se garantizará la trazabilidad de todas las unidades que lo componen.

- d) Declaración de la liberación por Aseguramiento de la Calidad.
- e) Fecha de donación.
- f) Condiciones de almacenamiento
- g) Destino: Industria.

6. CONSERVACION

- 6.1 El producto se conservará de 2 a 8 °C desde su obtención hasta su procesamiento industrial.

7. VENCIMIENTO

- 7.1 El producto vence transcurridas 24 horas de la donación, siempre que sus condiciones de conservación hayan sido las descritas en el punto 6.

8. TRANSPORTACION

- 8.1 Se transportará a la Industria Farmacéutica antes de las 24 horas de realizada la donación de sangre, garantizándose las condiciones de conservación del producto.

9. REGISTRO

- 9.1 Los lotes de concentrados leucocitarios, destinados a procesamiento industrial se registrarán en un modelo y la información registrada comprenderá, como mínimo:

- a) Identificación y dirección del Banco de Sangre.
- b) Número de Registro
- c) Destino de los lotes de concentrados leucocitarios
- d) Fecha de expedición
- e) Nombre, firma y fecha de la persona que confecciona el Certificado de calidad
- f) Nombre, firma y fecha de la persona que transporta el producto
- g) Número de lote.
- h) Número de Historia Clínica que identifica las unidades individuales.
- i) Sexo y edad de los donantes.
- j) Fecha de donación.
- k) Método empleado para los ensayos de VIH 1/2, HbsAg, VHC, HTLV I/II y VDRL
- l) Declaración de que los ensayos de aptitud biológica resultaron negativos.
- m) Nombre, firma y fecha del responsable de la aprobación de los lotes
- n) Nombre, firma y fecha de la persona que recibió los lotes

- 9.2 El original se enviará al Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) junto con el producto, y la copia se archivará, en el Banco de Sangre, durante 5 años.

- 9.3 Se verificará que exista concordancia entre los datos reflejados en el Registro y el producto al cual acompaña.

10. BIBLIOGRAFIA

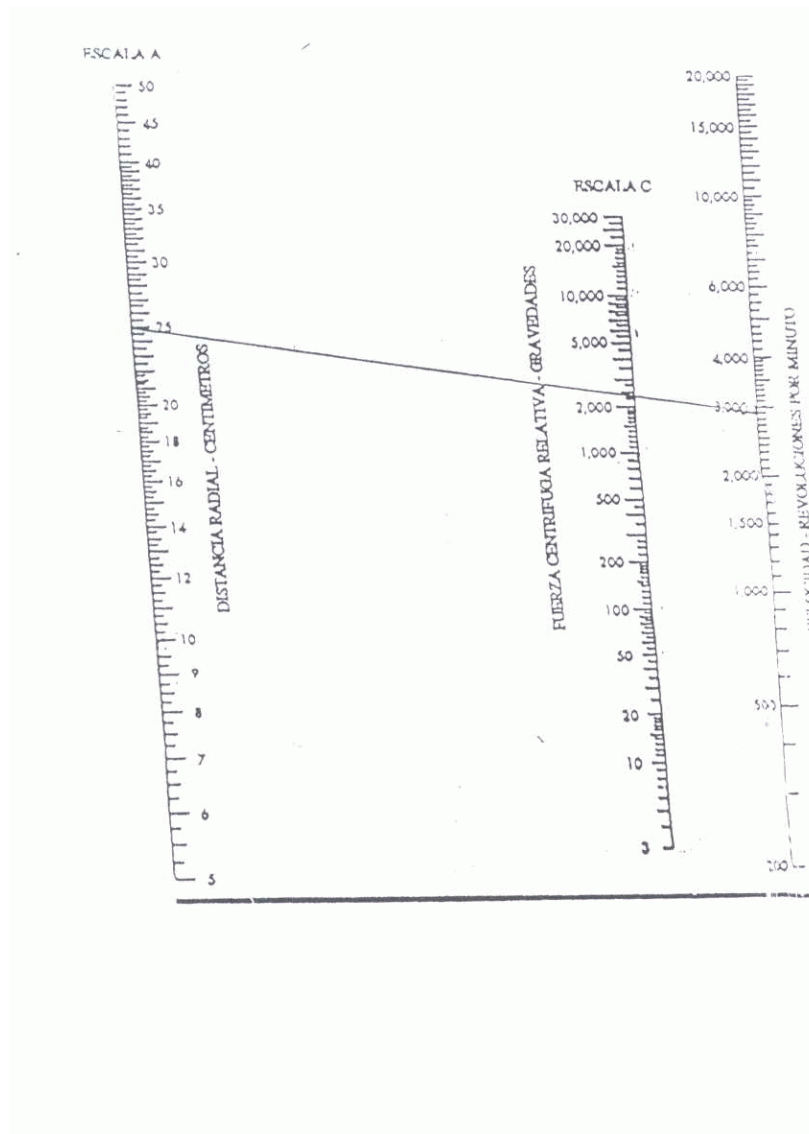
- 10.1 Regulación No. 1-99 Especificaciones de Calidad para la Sangre Humana obtenida por donación, CECMED, 1999.
- 10.2 Regulación No. 4-96 Buenas Prácticas para Bancos de Sangre, CECMED, 1996.
- 10.3 Regulación No.5-97 Requisitos del Plasma Humano como Materia Prima para la Industria Farmacéutica, CECMED, 1997.
- 10.4 Practical Haematology. J.V. Dacie y S.M. Lewis. Ed. Churchill Livingstone, 5. edición, 1975.
- 10.5 Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Ed. por Carl A. Burtis y Edward R. Ashwood. 2. ed., 1994.
- 10.6 Manual de Bioseguridad. OMS, 1994.
- 10.7 WHO Expert Committee on Biological Standardization, 43 Report. WHO Technical Report Series 840, 1994.

ANEXO

CONVERSION DE LA VELOCIDAD DE CENTRIFUGACION A FUERZA CENTRIFUGA RELATIVA.

La velocidad de centrifugación, medida en revoluciones por minuto, no describe la fuerza requerida para separar 2 fases en una centrífuga. El término correcto es Fuerza Centrífuga Relativa (FCR). El valor de la FCR se expresa como múltiplos de la fuerza de gravedad (e.g. 500 x g), y es dependiente de la distancia radial desde el centro de rotación hasta el fondo del vaso, y de la velocidad de rotación expresada en r.p.m.

La relación entre r.p.m. y FCR se determina según el siguiente nomograma:



Ejemplo:

Para centrifugar una unidad de sangre a 2 548 g en una centrífuga con una distancia radial de, por ejemplo, 25 cm, trace una recta que una el punto correspondiente a 25 cm en la Escala A, con el punto que corresponde aproximadamente a 2 548 en la Escala C. El punto donde la recta trazada intercepta la Escala B representa el valor de las r.p.m.. En este ejemplo, dicho punto corresponde a 2 900 r.p.m.