



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Anexo 2 Fabricación de medicamentos biológicos para uso humano

Objetivo

Los métodos utilizados en la fabricación de medicamentos biológicos son un factor crítico a la hora de diseñar el control reglamentario adecuado. Por ello, los medicamentos biológicos pueden definirse en gran parte haciendo referencia a su método de fabricación. Entran en el objetivo del presente anexo los medicamentos biológicos preparados por los siguientes métodos de fabricación (*):

- a) cultivos microbianos con exclusión de los que resultan de las técnicas de ADNr;
- b) cultivos microbianos y celulares, incluidos los que resultan de las técnicas de ADN recombinante o de hibridoma;
- c) extracción a partir de tejidos biológicos;
- d) propagación de agentes vivos en embriones o animales

(No todos los aspectos del presente anexo podrán aplicarse necesariamente a los productos de la categoría a)).

Entre los medicamentos biológicos fabricados por estos métodos se pueden señalar: vacunas, inmunosueros, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas y otros productos de fermentación (incluidos los anticuerpos monoclonales y los productos derivados del ADNr).

Nota:

Al esbozar esta directriz, se han tenido en cuenta debidamente los requisitos generales de la OMS para los establecimientos de fabricación y los laboratorios de control.

La presente directriz no establece requisitos detallados para clases específicas de productos biológicos y se sugiere consultar otras directrices del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), por ejemplo la directriz sobre anticuerpos monoclonales y la directriz sobre productos de la tecnología del ADN recombinante ("Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea", Volumen III).

Principio

La fabricación de medicamentos biológicos implica determinadas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los procesos. La forma en que se producen, controlan y administran los medicamentos biológicos hacen necesarias precauciones particulares.

Al contrario que los medicamentos convencionales, que se producen utilizando técnicas físicas y químicas capaces de un elevado grado de homogeneidad, la producción de medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material a partir de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una variabilidad inherente por lo que la serie y naturaleza de los subproductos que se obtienen también son variables. Además, los materiales

utilizados en estos procesos de cultivo proporcionan buenos sustratos para el crecimiento de contaminantes microbianos.

El control de los medicamentos biológicos suele implicar técnicas de análisis biológico que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. Por ello, tienen gran importancia en la fabricación de los medicamentos biológicos los controles durante el proceso.

Personal

1. Todo el personal (incluido el de limpieza, mantenimiento o control de calidad) empleado en las áreas en que se fabriquen medicamentos biológicos debe recibir una formación específica adicional relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan. Debe darse al personal información y formación pertinentes sobre higiene y microbiología.
2. Las personas responsables de la producción y del control de calidad deben tener una formación adecuada en las disciplinas científicas pertinentes, como bacteriología, biología, biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología y medicina veterinaria, además de la experiencia práctica suficiente que les permita ejercer su función de gestión en el proceso de que se trate.
3. Puede ser necesario tener en cuenta la situación inmunológica del personal con vistas a la seguridad del producto. Todo el personal empleado en la producción, mantenimiento, ensayo y cuidado de los animales (así como los inspectores) deben ser vacunados, cuando sea necesario, con vacunas específicas apropiadas y pasar revisiones periódicas de salud. Aparte del problema obvio de la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas potentes o alérgenos, es necesario evitar el riesgo de contaminación de un lote de producción con agentes infecciosos. En general, se excluirá la presencia de visitantes en las áreas de producción.
4. Cualquier cambio en la situación inmunológica del personal, que pueda afectar de forma adversa a la calidad del producto, imposibilitará el trabajo en el área de producción. La producción de vacuna BCG se limitará a personal cuidadosamente vigilado mediante controles regulares de la situación inmunológica o con radiografías de tórax.
5. Durante una jornada de trabajo, el personal no debe pasar de aquellas áreas en que es posible la exposición a organismos vivos o animales a zonas donde se estén manejando otros productos u organismos diferentes. Si es inevitable dicho paso, el personal implicado en cualquiera de estos tipos de producción debe seguir medidas de descontaminación, claramente definidas, incluido el cambio de ropa y zapatos y, si es necesario, una ducha.

Instalaciones y equipo

6. El grado del control ambiental de la contaminación microbiana y por partículas de las instalaciones de producción se adaptará al producto y a la etapa de producción, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y el riesgo del producto acabado.

7. El riesgo de contaminación cruzada entre medicamentos biológicos, especialmente durante aquellas etapas del proceso de fabricación en las que se utilizan organismos vivos, puede requerir precauciones adicionales referentes a las instalaciones y al equipo, como el uso de instalaciones y equipo separados, producción por campañas y uso de sistemas cerrados. La naturaleza del producto y el equipo utilizado determinarán el nivel de separación que se necesita para evitar la contaminación cruzada.
8. En principio, se utilizarán instalaciones separadas para producir vacuna BCG y para el manejo de organismos vivos utilizados en la producción de tuberculina.
9. Se utilizarán instalaciones reservadas para el manejo de *Bacillus anthracis*, de *Clostridium botulinum*, y de *Clostridium tetani*, hasta que acabe el proceso de inactivación.
10. Puede aceptarse una producción por campañas en el caso de otros organismos formadores de esporas, siempre que las instalaciones se reserven a este grupo de productos y no se procese más de un producto a la vez.
11. En el caso de productos como los anticuerpos monoclonales y los preparados por técnicas de ADN_r, puede ser aceptable la producción simultánea en el mismo área utilizando sistemas cerrados de biofermentadores.
12. Las etapas de procesado tras la recolección pueden realizarse simultáneamente en el mismo área de producción, siempre que se tomen las precauciones adecuadas para evitar la contaminación cruzada. Es el caso de las vacunas con virus muertos y de los toxicoides, este proceso en paralelo sólo se hará después de inactivar el cultivo o de una detoxificación.
13. Para procesar productos estériles se utilizarán áreas de presión positiva, pero se puede utilizar, por razones de contención, una presión negativa en áreas específicas en el punto de exposición de los patógenos.

Cuando se usen áreas de presión negativas cabinas o cabinas de seguridad para el tratamiento aséptico de los patógenos, dichas zonas estarán rodeadas de una zona estéril de presión positiva.
14. Las unidades de filtración de aire serán específicas para el área de procesado en cuestión, y no debe haber recirculación de aire a partir de áreas en que se manejen organismos patógenos vivos.
15. El diseño y distribución de las áreas de producción y del equipo permitirán la limpieza y descontaminación efectivas (p.ej., mediante fumigación). Se validará la adecuación de los procedimientos de limpieza y descontaminación.
16. El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos se diseñará de forma que evite la contaminación de los cultivos con fuentes externas durante la elaboración
17. Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de ventilación se diseñarán adecuadamente de forma que faciliten la limpieza y la esterilización. Se fomentará el uso de sistemas de limpieza y de esterilización *in situ*. Las válvulas de los tanques de fermentación serán completamente esterilizables por vapor. Los filtros de ventilación serán hidrofóbos y validados para establecer su duración.
18. La contención primaria se diseñará y controlará para demostrar que está libre de riesgos de fugas.

19. Se descontaminarán de forma efectiva los efluentes que puedan contener microorganismos patógenos.
20. Debido a la variabilidad de los productos o procesos biológicos, habrá que medir o pesar durante el proceso de producción algunos aditivos o ingredientes (p. ej. tampones). En estos casos, pueden tenerse en el área de producción pequeñas cantidades de estas sustancias.

Alojamiento y cuidado de los animales

21. Se usan animales en la fabricación de muchos productos biológicos, por ejemplo, vacuna antipoliomelítica (monos), antídotos para venenos de serpientes (caballos y cabras), vacuna de la rabia (conejos, ratones y hámsters) y gonadotropina sérica (caballos). Además, pueden usarse animales en el control de calidad de la mayor parte de los sueros y vacunas, p.ej. vacuna de la tosferina (ratón), pirogenicidad (conejos), vacuna BCG (cobayas).
22. La Directiva 86/609/CEE establece requisitos generales para el alojamiento, cuidado y cuarentena de los animales. Los animalarios utilizados en la producción y control de productos biológicos estarán separados de las áreas de producción y control. Se vigilará y registrará el estado de salud de los animales de los que se derivan algunos materiales de partida así como de aquellos que se utilizan para el control de calidad y los ensayos de seguridad. El personal empleado en dichas áreas dispondrá de vestimenta especial e instalaciones para cambiarse. Cuando se utilicen monos en la producción o control de calidad de medicamentos biológicos, se exige una consideración especial como establecen los actuales Requisitos de la OMS para Sustancias Biológicas N° 7.

Documentación

23. Las especificaciones relativas a los materiales biológicos de partida pueden necesitar documentación adicional sobre la fuente, origen, método de fabricación y controles aplicados, en particular controles microbiológicos.
24. Se exigen sistemáticamente especificaciones de los medicamentos biológicos intermedios y a granel.

Producción

Materiales de partida

25. Se definirá claramente la fuente, el origen y la adecuación de los materiales de partida. Cuando los ensayos necesarios lleven largo tiempo, puede permitirse procesar los materiales de partida antes de disponer de los resultados de los ensayos. En dichos casos, la entrega de un producto acabado estará condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.
26. Cuando se necesite esterilizar los materiales de partida, esto se hará, en la medida de lo posible, mediante calor. Cuando sea necesario, pueden usarse también otros métodos adecuados para inactivar materiales biológicos (P.ej. irradiación)

Sistema de lote de siembra y de banco de células

27. A fin de evitar la pérdida indeseada de las propiedades que puede originarse por subcultivos repetidos o por generaciones múltiples, la producción de medicamentos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales, se basará en un sistema de lotes de siembra y/o de bancos de células patrón y de trabajo.
28. El número de generaciones (multiplicación, pasos) entre en el lote de siembra o en el banco de células y el producto acabado debe ser coherente con el expediente de autorización de comercialización. La fabricación a gran escala no debe cambiar esta relación fundamental.
29. Los lotes de siembra y los bancos de células se caracterizarán y se analizarán de forma adecuada para detectar contaminantes. Su adecuación al uso debe demostrarse posteriormente mediante la consistencia de las características y la calidad de los sucesivos lotes del producto. Los lotes de siembra y los bancos de células se crearán, almacenarán y usarán de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación o alteración.
30. La creación de un lote de siembra y de un banco de células debe hacerse en un ambiente adecuadamente controlado de forma que se proteja el lote de siembra y el banco de células de cualquier tipo de contaminación y, si es de aplicación, al personal que los maneja. Mientras se esté creando el lote de siembra y el banco de células no se manejarán simultáneamente en el mismo área o por las mismas personas otros organismos vivos o material infeccioso (p.ej. virus, líneas celulares o cepas celulares).
31. Se aportará documentación que evidencie la estabilidad y recuperación de los lotes de siembras y de los bancos de células. Los contenedores de almacenamiento estarán herméticamente sellados, claramente etiquetados y mantenidos a la temperatura adecuada. Se llevará un inventario meticuloso. Se registrará de forma continua la temperatura de almacenamiento en los congeladores y se vigilará cuidadosamente el nitrógeno líquido. Se registrará cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome.
32. Sólo el personal autorizado podrá manipular el material y esta manipulación deberá hacerse bajo la supervisión de una persona responsable. Se controlará el acceso al material almacenado. Los diferentes lotes de siembra o bancos de células se almacenarán de forma que se evite confusión o contaminación cruzada. Es deseable dividir los lotes de siembra y los bancos de células y almacenar las partes en localizaciones diferentes de manera que el riesgo de pérdida total sea mínimo.
33. Todos los recipientes de bancos de células y lotes de siembra, patrones y de trabajo, se tratarán de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez sacados del almacenamiento, los recipientes no deben volver al almacén.

Principios de funcionamiento

34. Se demostrarán las propiedades de promoción del crecimiento que tienen los medios de cultivo.
35. La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes, y la toma de muestras, se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas de forma que pueda garantizarse que se mantiene la ausencia de contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.
36. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol y es necesario confinar estas actividades de forma que se evite la transferencia de microorganismos vivos.
37. Si es posible, los medios se esterilizarán *in situ*. Siempre que sea posible, se utilizarán filtros que se esterilicen en línea para la adición sistemática a los fermentadores de gas, medios, ácidos o álcalis, agentes antiespumantes, etc.
38. Se tendrá especialmente en cuenta la validación de cualquier eliminación o inactivación necesaria de virus que se haya llevado a cabo (véanse las directrices CEF).
39. Cuando se inactiven o eliminen virus durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados por los no tratados.
40. En la cromatografía se usa una amplia variedad de equipo y, en general, dicho equipo debe reservarse a la purificación de un producto y esterilizarse o sanitizarse entre lotes. Debe desaconsejarse el uso del mismo equipo en diferentes etapas del proceso. Se definirán los criterios de aceptación, el tiempo de vida y el método de sanitización o esterilización de las columnas.

Control de calidad

41. Los controles durante el proceso desempeñan un papel importante para garantizar la consistencia de la calidad de los medicamentos biológicos. Estos controles, que son cruciales para la calidad (p. ej. eliminación de virus) pero que no pueden realizarse sobre el producto acabado, deben hacerse en la etapa adecuada de producción.
42. Puede ser necesario guardar muestras de productos intermedios en cantidades suficientes y en condiciones de almacenamiento adecuadas de forma que permitan la repetición o confirmación del control de un lote.
43. Es necesaria la vigilancia continua de determinados procesos de producción, por ejemplo la fermentación. Estos datos formarán parte del registro del lote.
44. Cuando se utilice un cultivo continuo, se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de calidad que corresponden a este tipo de método de producción.