

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

1 **ALCANCE**

2 Los métodos empleados en la fabricación de sustancias biológicamente activas y de
3 medicamentos biológicos para uso humano («sustancias activas biológicas y
4 medicamentos») son un factor crítico para configurar el control reglamentario adecuado.
5 Las sustancias activas y los medicamentos de origen biológico se pueden definir en gran
6 parte medida haciendo referencia a su método de fabricación. Este anexo proporciona los
7 lineamientos aplicables a todo el rango de ingredientes farmacéuticos activos y
8 medicamentos definidos como biológicos.

9 Este anexo se encuentra dividido en dos partes principales:

10 a) La parte A contiene los lineamientos complementarios aplicables a la fabricación de
11 ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico, desde el control
12 de los lotes semilla y los bancos de células hasta las actividades productivas finales y los
13 ensayos.

14 b) La parte B establece la guía adicional para determinados tipos de ingredientes
15 farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico.

16 Este anexo, junto con otros anexos de la Guía de BPM de medicamentos suplementa el
17 Capítulo General de la guía de Buenas Prácticas de Fabricación.

18 El alcance de este anexo tiene dos aspectos:

19 a) Etapa de fabricación - para las sustancias activas biológicas hasta el punto
20 inmediatamente anterior a su esterilización, la guía primaria de referencia es la parte II. En
21 la Parte I se tratan las orientaciones para las fases subsiguientes de fabricación de los
22 productos biológicos.

23 b) Tipo de producto - este anexo proporciona orientaciones sobre el rango completo de
24 medicamentos definidos como biológicos.

25 Estos dos aspectos se muestran en la Tabla 1. Debe tenerse en cuenta que esta tabla es sólo
26 ilustrativa y no pretende describir el alcance preciso.

27 También debe entenderse que, de acuerdo con la tabla correspondiente en la Parte II de la
28 Guía de BPF, el nivel de exigencia de las BPF va aumentando desde etapas iniciales de
29 producción del ingrediente farmacéutico activo hasta las posteriores, pero los principios
30 BPF deben ser siempre respetados. La inclusión de algunas etapas tempranas de fabricación
31 en el ámbito de aplicación del presente anexo no implica que dichas etapas deban ser
32 objeto de inspecciones rutinarias por parte de la ANMAT.

33 Los antibióticos no están definidos o incluidos como productos biológicos, sin embargo, en
34 caso de que en alguna etapa de la fabricación tenga lugar un proceso biológico pueden
35 usarse los lineamientos de este Anexo.

36 Los lineamientos para productos medicinales derivados del fraccionamiento de la sangre y
37 plasma humano se encuentran establecidos en el Anexo correspondiente de la Guía de BPF
38 y para productos obtenidos de plantas no transgenicas los lineamientos se
39 encuentran en el Anexo XX

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

40 En ciertos casos es necesarios aplicar otras regulaciones para los materiales de partida para
41 biológicos:
42 (a) Tejidos y células utilizados para productos fabricados industrialmente (como los
43 medicamentos), la donación, la obtención, el análisis, el procesado, la conservación, el
44 almacenamiento y la distribución de tejidos y células humanas se encuentra cubierto por la
45 normativa nacional vigente. Dichos tejidos y células se convierten en las sustancias activas
46 biológicas de varios tipos de medicamentos biológicos (por ejemplo, cuando son
47 manipulados por ingeniería), en ese momento les serán de aplicación los requerimientos
48 BPF y cualquier otra legislación y reglamentación aplicable a medicamentos.
49 (b) Cuando la sangre o los componentes sanguíneos se utilicen como materias primas
50 para los medicamentos de terapia avanzada (“ATMPs”), la reglamentación nacional será la
51 que provea los requerimientos técnicos para la selección de donantes, la
52 extracción/obtención, el análisis, procesamiento, almacenamiento y distribución de la
53 sangre y componentes sanguíneos.
54 (c) La fabricación y el control de organismos genéticamente modificados deben
55 cumplir con los requisitos locales y nacionales. Deben establecerse y mantenerse medidas
56 apropiadas de confinamiento, así también como otras medidas preventivas en las
57 instalaciones donde se manejen microorganismos genéticamente modificados.
58 Debe obtenerse asesoramiento conforme a la legislación nacional, para establecer y
59 mantener el nivel adecuado de seguridad biológica incluyendo medidas para prevenir la
60 contaminación cruzada. En ese sentido, dichas medidas no deben entrar en conflicto con
61 los requisitos de las BPF.

62 **PRINCIPIO**

63 La fabricación de sustancias activas y productos medicinales biológicos activos implica
64 ciertas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los
65 procesos. Las formas en que los productos medicinales biológicos se producen, fabrican,
66 controlan y administran los medicamentos biológicos hacen necesarias algunas
67 precauciones particulares.

68 A diferencia de los medicamentos convencionales, fabricados mediante técnicas químicas
69 y físicas con un alto grado de consistencia, la fabricación de sustancias activas y
70 medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, tales como el cultivo de
71 células o la extracción de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una
72 variabilidad inherente, de manera que el rango y la naturaleza de los subproductos que se
73 obtienen también pueden ser variables. Como consecuencia, los principios de gestión de
74 riesgos para la calidad (del inglés Quality Risk Management, QRM) son especialmente
75 importantes para esta clase de materiales y deben aplicarse en el desarrollo de la estrategia
76 de control a lo largo de las diferentes etapas de todo el proceso de fabricación a fin de
77 minimizar la variabilidad y reducir la oportunidad de contaminación y contaminación
78 cruzada.

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

79 Dado que los materiales y las condiciones de procesamiento utilizados en los procesos de
80 cultivo están diseñados para favorecer las condiciones para el crecimiento de células y
81 microorganismos específicos, esto proporciona la oportunidad de que crezcan los
82 contaminantes microbianos extraños

83 Además, muchos productos tienen una capacidad limitada para soportar un amplio rango
84 de técnicas de purificación particularmente aquellas destinadas a inactivar o eliminar
85 contaminantes virales adventicios. El diseño de los procesos, equipos, instalaciones,
86 servicios, las condiciones de preparación y adición de buffers y reactivos, el muestreo y la
87 formación de los operarios son puntos clave a tener en cuenta para minimizar el riesgo de
88 contaminaciones.

89 Las especificaciones relacionadas con los productos (tales como las contenidas en las
90 monografías de Farmacopea, la Autorizaciones de Comercialización (AC) y Autorizaciones
91 de Ensayos Clínicos (AEC)) determinarán cuando y en qué etapa las sustancias y materiales
92 pueden tener un nivel definido de carga microbiana o deben ser estériles. De manera
93 similar, la fabricación debe ser coherente con otras especificaciones establecidas en la AC o
94 AEC (por ejemplo, número de generaciones duplicaciones, pasajes) entre el lote semilla o
95 el banco de células).

96 Para materiales biológicos que no pueden ser esterilizados (por ejemplo, por filtración), el
97 proceso debe llevarse a cabo asépticamente para minimizar la introducción de
98 contaminantes.

99 La aplicación de controles y el monitoreo ambiental adecuados y, cuando sea posible, la
100 limpieza in-situ y los sistemas de esterilización, junto con el uso de sistemas cerrados,
101 puede reducir de forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de
102 contaminaciones cruzadas.

103 El control implica habitualmente técnicas analíticas biológicas, que normalmente presentan
104 una mayor variabilidad que las determinaciones físico-químicas. Por lo tanto, resulta crucial
105 que el proceso de fabricación sea robusto y los controles en proceso cobren una
106 importancia particular en la fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos.

107 Los medicamentos biológicos que incorporan tejidos o células humanas, como algunos
108 ATMP, deben cumplir los requerimientos nacionales para las etapas de donación, obtención
109 y análisis. La colecta y el análisis del material debe ser realizada conforme a un sistema de
110 calidad.

111 Además, los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos
112 y ciertos requisitos técnicos para la codificación, el procesado, la conservación, el
113 almacenamiento y la distribución de tejidos y células humanas, son de aplicación desde el
114 donante (mientras se mantenga la confidencialidad del mismo), hasta las fases aplicables a
115 los centros de tejidos, y continuando hasta la institución donde el producto es usado, bajo
116 la legislación sobre medicamentos.

117 Las sustancias activas y los medicamentos biológicos deben cumplir la última versión de los
118 lineamientos nacionales sobre la reducción del riesgo de transmisión de agentes de
119 encefalopatía espongiforme animal (EET) a través de medicamentos humanos y veterinarios

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

120 La parte A GUIA GENERAL**121 PERSONAL**

- 122 1. El personal (incluidos los encargados de la limpieza, el mantenimiento o el control
123 de calidad) empleado en las áreas en las que se fabriquen y analicen sustancias
124 activas y productos medicinales biológicos debe recibir formación periódicamente
125 formación continuada, relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo
126 que realizan, incluyendo cualquier medida específica de seguridad para la
127 protección del producto, la protección personal y del medio ambiente.
- 128 2. Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del
129 producto. Si fuera necesario, el personal relacionado con la producción,
130 mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) debería vacunarse
131 con vacunas específicas adecuadas y ser sometidos a controles médicos regulares.
- 132 3. Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pueda adversamente
133 afectar la calidad del producto, debe ser apartado de actividades de producción y
134 mantener los registros adecuados. La producción de la vacuna BCG y de los
135 productos de la tuberculina debe estar restringida a personal que esté
136 cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su estado
137 inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal
138 debe ser acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal
139 que trabaje con organismos peligrosos
- 140 4. Cuando sea necesario minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe
141 restringir el flujo de todo el personal (incluyendo control de calidad,
142 mantenimiento y personal de limpieza), en base a los principios de QRM. En
143 general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos
144 vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde
145 se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si
146 dicho tránsito fuera inevitable, las medidas de control de la contaminación
147 deberán basarse en los principios de la QRM.

148 INSTALACIONES Y EQUIPOS

- 149 5. Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de partículas
150 y contaminación microbiana de las instalaciones de fabricación debe adaptarse a
151 la sustancia activa, el intermedio o el producto final y a la etapa de fabricación,
152 teniendo en cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y los
153 riesgos asociados al producto. El programa de monitoreo ambiental debe
154 complementarse con la inclusión de métodos para la detección de la presencia de
155 microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, hongos,
156 levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso de la QRM.
- 157 6. Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones
158 ambientales deben diseñarse para prevenir la contaminación extraña de los

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

159 productos. La prevención de la contaminación es más apropiada que la detección y
160 eliminación, aunque es probable que la contaminación se haga evidente durante
161 procesos como la fermentación y el cultivo celular. Cuando los procesos no sean
162 cerrados y, por lo tanto, existe exposición del producto al ambiente sala (por
163 ejemplo, durante la adición de suplementos, medios, buffers, gases, manipulación
164 durante la fabricación de medicamentos de terapia avanzada) deben establecerse
165 medidas de control, incluyendo controles de ingeniería y ambientales, conformes a
166 los principios de la QRM. Estos principios de QRM. deben tener en cuenta los
167 principios y requerimientos de las secciones correspondientes del Anexo 1 al
168 seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados.

169 7. Deben usarse áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces
170 de persistir en el ambiente de fabricación, hasta su inactivación. Deben usarse áreas
171 de producción dedicadas para la fabricación de organismos patógenos capaces de
172 causar enfermedades humanas severas (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4)

173 8. Podrán aceptarse instalaciones multi-producto siempre que las siguientes
174 consideraciones y medidas, o equivalentes (apropiadas a los tipos de productos
175 implicados), sean parte de una estrategia efectiva de control para prevenir la
176 contaminación cruzada utilizando principios de QRM
177 (a) Conocimiento de las características clave de todas las células, organismos y
178 cualquier agente adventicio (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad,
179 persistencia, susceptibilidad a la inactivación) dentro de la misma instalación.
180 (b) Cuando la producción consista en múltiples lotes de pequeño tamaño a partir
181 de diferentes materiales de partida (por ejemplo, productos de origen celular), y
182 se acepte la fabricación simultánea de dichos lotes, deben tenerse en cuenta para
183 el desarrollo de la estrategia de control, factores como el estado de salud de los
184 donantes y el riesgo de la pérdida total de producto de o para pacientes
185 específicos.
186 (c) Debe evitarse la entrada de organismos vivos y esporas en áreas y equipos no
187 relacionados con el proceso mediante la definición de todas las rutas
188 potencialmente contaminantes, y utilizando materiales de un solo uso, y medidas
189 de ingeniería, como el uso de sistemas cerrados. Las medidas de control para la
190 eliminación de organismos y esporas antes de la siguiente fabricación de otros
191 productos deben tener en cuenta el sistema de aire (del inglés, heating, ventilation
192 and air conditioning, HVAC). La limpieza y la descontaminación de organismos y
193 esporas debe validarse.
194 (d) Cuando los microorganismos tengan la capacidad de persistir en el ambiente de
195 fabricación y se disponga de los métodos de detección adecuados, debe realizarse
196 un control ambiental específico para el microorganismo implicado en la fabricación.
197 El control se ha de realizar en las zonas adyacentes, durante la fabricación y después
198 de la realización de la limpieza y la descontaminación. Debe ponerse especial
199 atención al riesgo del uso de determinados equipos de monitorización (por ejemplo,

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

- 200 para monitorizar partículas en el aire) en las áreas donde se manejen organismos
201 vivos y/o esporoformadores
202 (e) Los productos, equipos, equipos auxiliares (por ejemplo, para validaciones y
203 calibraciones) y los materiales desechables sólo deben trasladarse, o sacarse de las
204 zonas, de forma tal que se evite la contaminación de otras zonas, otros productos y
205 diferentes fases de la fabricación (por ejemplo, para prevenir la contaminación de
206 productos inactivados o atenuados con productos no inactivados).
207 (f) Fabricación en campaña, seguida de validación de limpieza y procedimientos de
208 decontaminación.
- 209 9. La necesidad de utilizar áreas dedicadas para la realización de las operaciones de
210 acabado (secundarias) dependerá de todo lo dicho anteriormente, además de
211 tener en cuenta otras consideraciones, como las necesidades específicas de los
212 medicamentos biológicos, y las características de los demás productos, incluyendo
213 los no biológicos, que se manejen en las mismas instalaciones. Otras medidas de
214 control para estas operaciones secundarias pueden incluir la necesidad de
215 establecer secuencias específicas para la adición de componentes, control de la
216 velocidad de mezcla, tiempos y temperaturas, límite de exposición a la luz, y
217 procedimientos de contención y limpieza en caso de derrames.
- 218 10. Las medidas y procedimientos de contención necesarios (por ejemplo, de
219 seguridad para los operarios y para el medioambiente) no deben ser incompatibles
220 con aquellos para la seguridad y la calidad del producto
- 221 11. Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, fabricadas y
222 mantenidas de forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las
223 distintas áreas de producción y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe
224 considerarse, en base a los principios de la QRM, el uso de sistemas de aire de un
225 solo paso
- 226 12. La fabricación de productos estériles debe realizarse en áreas de presión positiva,
227 pero puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el
228 punto de exposición a patógenos, por razones de contención. En caso de usarse
229 áreas de presión negativa, o cabinas de seguridad, para el procesado aséptico de
230 materiales que entrañen un riesgo específico (por ejemplo, patógenos) dichas
231 áreas deben estar rodeadas por zonas limpias de presión positiva de grado
232 adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y
233 monitorizadas de forma continua, y contar con un sistema de alarmas adecuado.
- 234 13. Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los
235 utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier
236 contaminación durante el proceso.
- 237 14. Los envases primarios deben estar diseñados y ser revisados periódicamente para
238 asegurar que previenen un escape de agentes biológicos en el entorno inmediato
239 de trabajo

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

240 15. Siempre que sea posible, deben usarse los sistemas de “limpieza in-situ” y “vapor
241 insitu” (“esterilización in-situ”). Las válvulas de los tanques de fermentación deben
242 ser completamente esterilizables por vapor
243 16. Los filtros de venteo deben ser hidrófobos y estar validados para su vida útil prevista,
244 realizando el test de integridad a intervalos adecuados, basados en los principios de
245 la QRM
246 17. Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan
247 ser neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de
248 contaminación cruzada. También deben cumplirse las regulaciones locales para
249 minimizar el riesgo de contaminación del medioambiente exterior, según el riesgo
250 asociado a la naturaleza biopeligrosa de las sustancias de desecho.
251 18. Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos,
252 puede tener que medirse o pesarse las materias primas relevantes/críticas (tales
253 como medios de cultivo o buffers) durante el proceso de producción. En estos casos,
254 pueden mantenerse en la zona de producción por un periodo de tiempo
255 determinado pequeños stocks de estas materias primas basándose en unos criterios
256 definidos, tal como la duración de la fabricación del lote o de la campaña. Los
257 materiales deben almacenarse adecuadamente

258 **ANIMALES**

259 19. En la fabricación de un gran número de medicamentos biológicos se utiliza un
260 amplio rango de especies animales. Éstos se pueden dividir en dos grandes tipos
261 de fuentes:
262 (a) Grupos vivos, rebaños, manadas: ejemplos de vacunas contra la poliomielitis
263 (monos), inmunosueros contra venenos de serpientes y tétanos (caballos, ovinos y
264 caprinos), alérgenos (gatos), vacunas contra la rabia (conejos, ratones y hámsters),
265 productos transgénicos (ganado caprino, bovino).
266 (b) Tejidos y células animales derivados post mortem de células y tejidos y animales
267 y de establecimientos como mataderos; por ejemplo células xenogenicas de tejidos
268 y células de animales, células sustentadoras para favorecer el crecimiento de
269 algunos medicamentos de terapias avanzadas
270 Además, también se pueden utilizar animales en el control de calidad bien en
271 ensayos genéricos, p. ensayo de piretogenos o ensayos específicos de potencia, p.ej.
272 Vacuna contra la tos ferina (ratones), piretogenos (conejos), o en la vacuna BCG
273 (cobayos).
274 20. Además del cumplimiento de las regulaciones sobre la encefalopatías
275 espongiformes transmisibles, hay que monitorizar otros agentes adventicios
276 relevantes (zoonosis, enfermedades de origen animal) mediante programas de
277 salud continuados y registrados.

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

278 Debe contarse con el asesoramiento de especialistas para definir estos programas.
279 En caso de aparecer casos de enfermedad en animales de origen/donantes, éstos
280 deben investigarse para determinar la idoneidad, así como la de los animales en
281 contacto para continuar con su uso (en fabricación, como origen de materiales de
282 partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de seguridad), las
283 decisiones deben quedar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión
284 retrospectiva que describa el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad de
285 la sustancia activa o medicamento biológico en los que los materiales de partida o
286 materias primas de origen animal se han utilizado o incorporado
287 El proceso para la toma de decisiones puede incluir el reanálisis de las muestras de
288 retención de extracciones anteriores del mismo donante animal (cuando sea
289 posible) para determinar cuál fue la última donación negativa.
290 El tiempo de espera para los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los
291 animales de origen /donantes tiene que estar documentado y usarse para
292 determinar cuándo apartar del programa a dichos animales por períodos de
293 tiempo definidos.

294 21. Hay que poner especial atención en la prevención y monitorización de infecciones
295 en los animales de origen o donantes. Las medidas deben incluir la procedencia,
296 instalaciones, cría de animales, procedimientos de bioseguridad, frecuencia de los
297 análisis, control de animalarios y de la alimentación. Esto es de especial relevancia
298 en los animales libres de patógenos específicos donde los requisitos de la
299 monografía de la Farmacopea Europea tienen que cumplirse. También deben
300 definirse el alojamiento y los programas de salud para otras categorías de animales
301 (por ejemplo, manadas o rebaños sanos).

302 22. Para todos los productos fabricados a partir de animales transgénicos, la
303 trazabilidad debe mantenerse desde la fuente animal original a la creación del
304 transgénico.

305 23. Deben tenerse en cuenta los requisitos las leyes, reglamentos y disposiciones
306 nacionales en relación a la protección de los animales usados para propósitos
307 experimentales u otros científicos respecto a los requisitos de los alojamientos de
308 animales, cuidados y cuarentena. Las áreas para albergar animales usados en la
309 fabricación y control de sustancias activas y medicamentos biológicos deben
310 separarse de las zonas de producción y control.

311 24. Deben definirse, monitorizarse y registrarse criterios clave para diferentes especies
312 de animales. Estos criterios pueden incluir edad, peso y estado de salud de los
313 animales.

314 25. Los animales, agentes biológicos y los ensayos realizados deben ser objeto de un
315 sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y para
316 controlar todos los peligros identificados

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

- 318 26. Las especificaciones para materiales de partida de origen biológico y las materias
319 primas pueden requerir documentación adicional sobre su fuente, el origen,
320 cadena de distribución, el método de fabricación y los controles realizados, para
321 asegurar un nivel adecuado de control, incluyendo su calidad microbiológica.
- 322 27. Algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de qué
323 materiales constituyen un lote, en particular las células somáticas en el contexto
324 de los medicamentos de terapias de avanzada. Para las situaciones autólogas y
325 las de los donantes compatibles, los productos fabricados deben ser considerados
326 como un lote.
- 327 28. Cuando se usen donantes de células o tejidos humanos, se requiere una trazabilidad
328 completa de los materiales de partida y materias primas incluyendo todas aquellas
329 sustancias que entran en contacto con las células o los tejidos hasta la confirmación
330 de la recepción de los productos en el punto de uso, manteniendo la privacidad de
331 los individuos y la confidencialidad de la información relacionada con su estado de
332 salud. Los registros de trazabilidad deben conservarse durante 30 años a partir de la
333 fecha de caducidad del medicamento. Debe tenerse especial cuidado en el
334 mantenimiento de la trazabilidad de los medicamentos para casos de uso especial,
335 como las células de donantes compatibles. Para los componentes de la sangre,
336 cuando sean utilizados como material departida o como materias primas en el
337 proceso producto de medicamentos deben cumplimentarse los requerimientos
338 nacionales, incluyendo los relativos a los requisitos de trazabilidad, notificación de
339 reacciones adversas serias y eventos. Para medicamentos de terapias de avanzada,
340 los requisitos de trazabilidad para células humanas, incluidas las células
341 hematopoyéticas, deben ser cumplimentados. Las medidas necesarias para asegurar
342 la trazabilidad y el periodo de retención deben incorporarse en los acuerdos técnicos
343 entre las partes responsables.

344 **PRODUCCIÓN**

- 345 29. Dada la variabilidad inherente a muchas sustancias activas y medicamentos
346 biológicos, en las revisiones de calidad del producto (del inglés Product Quality
347 Review, PQR) deberían reevaluarse los pasos para aumentar la robustez del
348 proceso y por tanto reducir su variabilidad y aumentar su reproducibilidad en las
349 diferentes fases del ciclo de vida del producto tales como el diseño del proceso.
- 350 30. Dado que las condiciones, medios y reactivos de los cultivos están diseñados para
351 promover el crecimiento de células o microorganismos generalmente en estado
352 axénico, debe prestarse especial atención a la estrategia de control para asegurar
353 que hay pasos robustos para prevenir o minimizar la aparición de cargas
354 microbianas no deseadas y metabolitos y endotoxinas asociados. Para productos
355 de terapias avanzadas de origen celular en los que los lotes de producción suelen
356 ser pequeños, el riesgo de contaminación cruzada entre preparados celulares de

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION BIOLOGICOS

357 diferentes donantes con diferentes estados de salud debe estar controlado
358 mediante especificaciones y procedimientos definidos.

359 MATERIALES DE PARTIDA Y MATERIAS PRIMAS

- 360 31. Debe definirse claramente la procedencia, origen e idoneidad de los materiales de
361 partida y materias primas biológicas (por ejemplo, crioprotectores, células
362 sustentadoras, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas,
363 citoquinas, factores de crecimiento). En los casos en que los análisis requeridos
364 sean largos, puede permitirse el procesado del material de partida antes de que
365 los resultados de los análisis estén disponibles, el riesgo de utilizar un material
366 potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe estar
367 claramente explicado y definido según los principios de la QRM. En estos casos, la
368 liberación del producto final quedará condicionada a los resultados satisfactorios
369 de estos análisis. La identificación de todos los materiales de partida debe ser
370 conforme a los requisitos apropiados a su fase de fabricación. Para medicamentos
371 biológicos puede encontrarse información adicional en la Parte I y Anexo 8, y en la
372 Parte II para sustancias biológicas.

373 32. Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su
374 paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en las encefalopatías
375 espongiformes transmisibles. Deben también tenerse en cuenta los materiales que
376 entran en contacto directo con los equipos de fabricación o con el producto (como
377 los medios que se utilizan en las pruebas de llenado con medios de cultivo y
378 lubricantes que pueden entrar en contacto con el producto).

379 33. Dado que los riesgos de la introducción de contaminación y sus consecuencias en
380 el producto final son independientes de la fase de fabricación, el establecimiento
381 de una estrategia de control para proteger al producto y la preparación de
382 soluciones, tampones y otros aditivos, debe basarse en los principios y guías
383 contenidos en las secciones pertinentes del Anexo 1. Adquieren una mayor
384 importancia los controles de calidad para los materiales de partida y las materias
385 primas y para el proceso aséptico, en particular para productos de origen celular,
386 en los que generalmente no es posible la esterilización terminal y la capacidad de
387 eliminar subproductos microbianos es limitada. Cuando la AC o la AEC prevean un
388 tipo y un nivel admisible de carga microbiana, por ejemplo, en la fase de sustancia
389 activa, la estrategia de control debe dirigirse a establecer los medios por los cuales
390 se asegura que se mantiene dentro de los límites especificados.

391 34. Cuando se requiere la esterilización de los materiales de partida y las materias
392 primas, ésta debería realizarse por calor, siempre que sea posible. Si fuera
393 necesario podrían utilizarse otros métodos apropiados para la inactivación de
394 materiales biológicos (por ejemplo, irradiación y filtración).

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

- 395 35. La reducción de la carga microbiana asociada a la obtención de células y tejidos
396 vivos puede necesitar el uso de otras medidas, tales como antibióticos, en fases
397 tempranas de la fabricación. Esta medida debe evitarse, pero si fuera necesario su
398 uso debe justificarse y debe eliminarse del proceso de fabricación en la fase
399 especificada en la AC o la AEC.
- 400 36. En el caso de células y tejidos humanos usados como materiales de partida para
401 medicamentos biológicos:
402 (a) Su obtención, donación y análisis debe cumplir la reglamentación vigente.
403 Dichos lugares de suministro deben contar con las autorizaciones adecuadas de
404 la(s) autoridad(es) nacional(es) competente(s) debiendo verificarse como parte de
405 un sistema de gestión de proveedores de materiales de partida.
406 (b) Cuando las células o tejidos humanos sean importados de terceros países tienen
407 que cumplir estándares equivalentes nacionales en cuanto a calidad y equivalentes
408 en. Los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos
409 adversos graves deberán cumplir la reglamentación nacional vigente
410 (c) Puede haber casos en los que el procesado de células y tejidos usados como
411 materiales de partida para medicamentos biológicos se lleve a cabo en centros de
412 tejidos, por ejemplo, para derivar bancos o líneas celulares tempranas antes del
413 establecimiento de un banco de células maestro.
414 (d) Los tejidos y las células son liberados por la Persona Responsable en el centro
415 de tejidos antes de su envío al fabricante del medicamento, después de lo cual se
416 le aplican los controles habituales de materiales de partida de medicamentos. Los
417 resultados de los análisis de todos los tejidos y células suministrados por el centro
418 de tejidos deben estar a disposición del fabricante del medicamento. Dicha
419 información tiene que usarse para tomar decisiones acerca de la segregación del
420 material y su almacenaje.
421 En los casos en que sea necesario comenzar la fabricación antes de haber recibido
422 los resultados de los análisis del centro de tejidos, los tejidos y las células pueden
423 enviarse al fabricante del medicamento siempre que existan controles para
424 prevenir la contaminación cruzada con tejidos y células que ya han sido liberadas
425 por la Persona Responsable en el centro de tejidos.
426 (e) El transporte de células y tejidos humanos al lugar de fabricación debe estar
427 controlado mediante un acuerdo escrito entre las partes responsables. Las plantas
428 de fabricación deben contar con la evidencia documental de la adherencia al
429 cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento especificadas.
430 (f) Debe mantenerse la continuidad de los requisitos de trazabilidad iniciados en el
431 centro de tejidos hasta el/los receptor/es y viceversa, incluyendo los materiales en
432 contacto con otras células o tejidos
433 (g)Debe existir un acuerdo técnico entre las partes responsables (por ejemplo,
434 fabricantes, centros de tejidos, promotores, titulares de la autorización de
435 comercialización) que defina las responsabilidades de cada parte, incluida la PR

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

436

437 *37. En relación a la terapia génica*

438

439 (a) Para los productos constituidos por vectores virales, los materiales de partida
440 son los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector viral, es decir, el
441 virus de siembra maestro o los plásmidos para la transfección de las células
442 empaquetadoras y los bancos de células maestro de la línea de células
443 empaquetadoras

444 (b) Para los productos constituidos por plásmidos, vectores no virales y
445 microorganismos genéticamente modificados distintos a virus o vectores virales,
446 los materiales de partida son los componentes usados para generar las células
447 productoras, es decir, los plásmidos, las bacterias hospedadoras y el banco de
448 células maestro de las células microbianas recombinantes.

449 (c) Para las células genéticamente modificadas, los materiales de partida son los
450 componentes usados en la obtención de las células genéticamente modificadas, es
451 decir, los materiales de partida usados en la fabricación de vectores y las
452 preparaciones de células humanas o animales.

453 (d) Los principios de las BPF son aplicables desde el sistema de banco utilizado
454 hasta la fabricación del vector o plásmido usado en la transferencia génica.

455

456 38. Cuando se usen células humanas o animales como células sustentadoras en el
457 proceso de fabricación, deben existir controles apropiados sobre la obtención,
458 análisis, transporte y almacenamiento, incluyendo el control del cumplimiento con
459 los requerimientos nacionales para células humanas

460 **LOTES SEMILLA Y SISTEMA DE BANCO DE CÉLULAS**

461

462 39. Con objeto de prevenir desviaciones no deseadas de propiedades que puede
463 originarse debido a la repetición de subcultivos o generaciones múltiples, la
464 fabricación de sustancias activas y productos biológicos obtenidos por cultivos
465 microbianos, cultivos celulares o propagación en embriones y en animales debe
466 basarse en un sistema de lotes de virus de siembra maestro y de trabajo y/o
467 sistemas de bancos de células. Dicho sistema puede no ser aplicable a todos los
tipos de medicamentos de terapia avanzada.

468

469 40. El número de generaciones (duplicaciones, pasos) entre el lote de siembra o banco
470 de células, la sustancia activa biológica y el producto terminado, debería ser
coherente con las especificaciones contenidas en la AC o en la AEC.

471

472 41. Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes
473 de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones de maestro y de trabajo,
474 debe realizarse bajo circunstancias que sean adecuadas de forma demostrable.
Esto debe incluir un ambiente debidamente controlado para proteger el lote de

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

- 475 siembra, el banco de células y el personal que lo maneja. Durante el
476 establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no debe manejarse de
477 forma simultánea en la misma área o por las mismas personas ningún otro material
478 vivo o infeccioso (es decir, virus, líneas celulares o cepas celulares). En las etapas
479 anteriores a la generación de la siembra maestro o banco de células, en las que
480 sólo se aplicarán los principios de las BPF, la documentación que evidencie la
481 trazabilidad debe estar disponible, incluyendo todo evento con impacto potencial
482 en la seguridad del producto, relacionado con los componentes usados durante el
483 desarrollo (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde la fuente inicial y el
484 desarrollo genético, si aplica. Para las vacunas se aplicarán los requisitos
485 contenidos en las monografías farmacopeicas correspondientes
- 486 42. A continuación del establecimiento de los bancos de células maestro y de trabajo
487 y los lotes de siembra maestro y de trabajo, deben seguirse los procedimientos de
488 cuarentena y liberación. Esto debe incluir la adecuada caracterización y análisis de
489 contaminantes. La idoneidad continuada para su uso debe además demostrarse
490 por la consistencia de las características y calidad de los lotes sucesivos de
491 producto. Debe documentarse la evidencia de la estabilidad y la recuperación de
492 las siembras y bancos, y los registros se deben guardar de forma que permitan un
493 análisis de tendencias.
- 494 43. Los lotes de siembra y bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma
495 que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo,
496 almacenados en fase de vapor de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las
497 medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras y/o células en
498 la misma zona o equipo deben prevenir mezclas y tener en cuenta la naturaleza
499 infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.
- 500 44. Los medicamentos a base de células se generan a menudo desde un stock de
501 células obtenidas a partir de un número limitado de pases. A diferencia con el
502 sistema de dos etapas, bancos de células maestro y de trabajo, el número de pases
503 desde un stock de células está limitado por el número de alícuotas obtenidas
504 después de la expansión y no cubre el ciclo de vida completo del producto. Los
505 cambios en el stock de células deben cubrirse mediante un protocolo de validación.
- 506 45. Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente
507 etiquetados y conservados a la temperatura adecuada. Debe mantenerse un
508 inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento debe registrarse
509 de forma continua, y el nivel de nitrógeno líquido, cuando se use, debe
510 monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites y las acciones correctivas y
511 preventivas tomadas deben registrarse.
- 512 46. Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones, para
513 minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones
514 deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

515 47. Las condiciones de almacenamiento y manejo de las existencias deben gestionarse
516 conforme a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez que los recipientes
517 salen del sistema de gestión de los lotes de siembra y bancos de células, no deben
518 ser devueltos a su depósito de existencias.

519 PRINCIPIOS DE OPERACION

- 520 48. La gestión de cambios debe considerar, de forma periódica, el impacto sobre la
521 calidad, seguridad y eficacia del producto final, incluidos los efectos acumulativos
522 de los cambios (por ejemplo, en el proceso).
- 523 49. Los parámetros críticos operacionales (del proceso), u otros parámetros
524 adicionales que afecten a la calidad del producto, tienen que estar identificados,
525 validados, documentados y demostrar que se mantienen dentro de las
526 especificaciones y requerimientos
- 527 50. La estrategia de control para la entrada de materiales y artículos en las áreas de
528 producción debe basarse en los principios de la QRM para minimizar el riesgo de
529 contaminación. En procesos asépticos, los artículos y materiales termoestables que
530 entran en un área limpia o limpia/confinada, deben hacerlo preferentemente a
531 través de un autoclave u horno de doble entrada. Los artículos y materiales
532 termolábiles deben entrar a través de una esclusa con puertas enclavadas donde
533 puedan someterse a procedimientos efectivos de sanitización de superficies. Se
534 acepta la esterilización de artículos y materiales en otros lugares, siempre que estén
535 provistos de múltiples envolturas, de acuerdo al número de pasos hasta la entrada
536 al área limpia, y que entran a través de una esclusa donde se tomen las precauciones
537 de sanitización de superficie adecuadas.
- 538 51. Se debe demostrar que las propiedades de promoción del crecimiento de los
539 medios de cultivo son adecuadas al uso al que están destinadas. Si es posible, los
540 medios se esterilizarán in-situ. Cuando sea posible, deben utilizarse filtros de
541 esterilización en línea para la adición rutinaria de gases, medios, ácidos o alcalinos,
542 agentes anti-espumantes, etc. a los fermentadores.
- 543 52. La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la
544 toma de muestras se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas
545 para prevenir la contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los
546 recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.
- 547 53. Puede ser necesaria la monitorización continua de algunos procesos de producción
548 (Ej. fermentación), los datos resultantes deben formar parte del expediente del
549 lote. Cuando se utilice el cultivo continuo, debe prestarse especial atención a los
550 requisitos de control de calidad a que da lugar este tipo de método de producción.
- 551 54. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de
552 aerosol y es necesario confinar estas actividades para minimizar la contaminación
553 cruzada.

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

- 554 55. Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de
555 forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación
556 validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando estén
557 implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy
558 similares, el proceso de descontaminación tendrá que validarse con una cepa
559 representativa, a menos que haya razones para creer que éstos pueden variar de
560 forma significativa en su resistencia al agente(s) implicado(s).
- 561 56. Los materiales de producción y control, incluidos los documentos en papel, se
562 desinfectarán adecuadamente, o bien se transferirá la información por otros
563 medios, en casos de contaminación obvia como por derrames o aerosoles o si
564 estuviera involucrado un organismo potencialmente peligroso
- 565 57. Los métodos utilizados para esterilización, desinfección, eliminación o inactivación
566 de virus deben estar validados.
- 567 58. En el caso de que se lleve a cabo durante la fabricación un proceso de inactivación
568 o eliminación de virus, se deberán tomar medidas para evitar el riesgo de
569 recontaminación de productos tratados con productos no tratados.
- 570 59. Para los productos inactivados por la adición de un reactivo (ej. microorganismos en
571 el curso de fabricación de una vacuna) el proceso debe asegurar la inactivación
572 completa del organismo vivo. Además de la mezcla minuciosa de cultivos e
573 inactivante, se prestará atención a todas las superficies en contacto que estén
574 expuestas al producto con cultivo vivo y, cuando proceda, se transferirá a un
575 segundo recipiente
- 576 60. En cromatografía se usa una amplia variedad de equipos. Se deben seguir los
577 principios de la QRM para diseñar la estrategia de control de las matrices, los
578 equipos propios y asociados, cuando se utilizan en la producción en campañas y en
579 ambientes multi- producto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en
580 diferentes etapas del proceso. Deben definirse los criterios de aceptación, las
581 condiciones de trabajo, los métodos de regeneración, el tiempo de vida y los
582 métodos de sanitización o esterilización de las columnas
- 583 61. Cuando se utilicen equipos y materiales irradiados, se deberá consultar el Anexo
584 12 para mayor información.
- 585 62. Debe haber un sistema para asegurar la integridad y el cierre de los envases
586 después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios
587 representen un riesgo especial, y deben existir procedimientos para abordar
588 cualquier fuga o derrame. Las operaciones de llenado y acondicionado necesitan
589 tener procedimientos in situ para mantener el producto dentro de los límites
590 especificados, ej., tiempo y/o temperatura
- 591 63. Las actividades de manipulación de viales que contienen agentes biológicos vivos
592 tienen que llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación de otros
593 productos o la introducción del agente vivo en el ambiente de trabajo o en el

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

594 ambiente externo. Como parte de la gestión de riesgos se debe tener en cuenta la
595 viabilidad de dichos organismos y su clasificación biológica.

596 64. Se debe tener cuidado en la preparación, impresión, almacenamiento y aplicación
597 de etiquetas, incluyendo cualquier texto específico en productos para pacientes
598 específicos o indicando el uso de ingeniería genética del contenido en el
599 acondicionamiento primario y secundario. En el caso de productos de terapias
600 avanzadas de uso autólogo, debe estar indicado en el acondicionamiento
601 secundario la identificación única del paciente y la declaración "solo para uso
602 autólogo", o si no hubiese acondicionamiento secundario, en el
603 acondicionamiento primario

604 65. Se debe verificar la compatibilidad de las etiquetas con temperaturas de
605 almacenaje ultra bajas, cuando se apliquen esas temperaturas.

606 66. Cuando la información del estado de salud del donante (humano o animal) esté
607 disponible después de la obtención, y afecte a la calidad del producto, ésta debe
608 tenerse en cuenta en los procedimientos de retiro.

609 **CONTROL DE CALIDAD**

610 67. Los controles en proceso tienen una mayor importancia para garantizar la
611 consistencia de la calidad de las sustancias activas y los medicamentos biológicos
612 que para los productos convencionales. Estos controles en proceso deben hacerse
613 en la etapa adecuada de producción para controlar aquellas condiciones que son
614 importantes para la calidad del producto final.

615 68. Para los ATMP basados en células, se Cuando los productos intermedios puedan
616 almacenarse durante largos periodos de tiempo (días, semanas o períodos más
617 largos), debe considerarse la inclusión en el programa de estabilidad on-going de
618 los productos terminados fabricados con intermedios almacenados durante el
619 periodo máximo.

620 69. Ciertos tipos de células (ej. células autólogas usadas en medicamentos de terapias
621 avanzadas), pueden estar disponibles en cantidades limitadas y, cuando esté
622 permitido en la AC, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada
623 de ensayo y conservación de muestras.

624 70. Para medicamentos de terapias avanzadas basados en células, se deben llevar a
625 cabo tests de esterilidad en cultivos de células o bancos de células libres de
626 antibiótico para dejar evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y por
627 hongos y para poder detectar organismos perjudiciales cuando proceda.

628 71. Para medicamentos biológicos con un tiempo de vida corto, que para los
629 propósitos de este anexo se entendería un periodo de 14 días o menos, y que
630 necesitan la certificación del lote antes de completar todos los ensayos de control
631 de calidad del producto terminado (ej. test de esterilidad), se tiene que establecer
632 una estrategia adecuada de control. Esos controles deben estar basados en el

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

633 profundo conocimiento del producto y del desarrollo del proceso y deben tener en
634 cuenta los controles y propiedades de los materiales de partida y materias primas.
635 Es esencial la descripción exacta y detallada de todo el proceso de liberación,
636 incluida las responsabilidades de todo el personal involucrado en la evaluación de
637 los datos de producción y datos analíticos. Tiene que haber un sistema de
638 evaluación continua de la efectividad del sistema de garantía de calidad,
639 incluyendo el mantenimiento de registros para permitir una evaluación de
640 tendencias. Cuando no sea posible realizar los ensayos en el producto terminado
641 debido a su corto periodo de vida, se deben considerar métodos alternativos de
642 obtención de datos equivalentes (ej. métodos microbiológicos rápidos). El
643 procedimiento de certificación y liberación de lotes se puede llevar a cabo en dos
644 o más etapas-antes y después de que los resultados de los ensayos analíticos de la
645 finalización completa del proceso se encuentren disponibles:
646 a) Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los registros de
647 procesamiento del lote, los resultados de los controles ambientales (cuando estén
648 disponibles) que deben cubrir las condiciones de producción, todos los desvíos que
649 se hayan producido con respecto a los procedimientos normales y los resultados
650 analíticos disponibles para su revisión en preparación para la certificación inicial
651 por parte de la Persona Responsable.
652 b) Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible
653 antes del despacho del producto para su certificación final por parte de la Persona
654 Responsable.
655 c) Debe disponerse de un procedimiento para describir las medidas que deben
656 tomarse (incluida la coordinación con el personal clínico) cuando se obtienen
657 resultados fuera de especificaciones. Estos hechos deben ser investigados
658 minuciosamente y deben documentarse las medidas correctivas y preventivas
659 tomadas para evitar la recurrencia.
660

661 El procedimiento debe describir aquellas medidas adoptadas por la persona responsable
662 si se han obtenido resultados insatisfactorios luego de haber sido despachado el producto.

663

664 **Parte B Lineamientos Específicos aplicables a tipos de productos**
665 **seleccionados**

666 **B1. PRODUCTOS PROCEDENTES DE ANIMALES**

667 Esta guía se aplica a los materiales de origen animales que incluyen materiales provenientes
668 de establecimientos tales como mataderos. Dado que las cadenas de suministro pueden ser
669 extensas y complejas, es necesario aplicar controles basados en los principios QRM, véanse
670 también los requisitos de las monografías de Farmacopea, incluídos ensayos específicos en
671 etapas definidas.

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

672 La documentación para demostrar la trazabilidad de la cadena de suministro y los roles
673 claros de los participantes en la cadena de suministro, incluyendo normalmente un mapa
674 de procesos suficientemente detallad, establecido y actualizado

- 675 1. Se debe disponer de programas de control de las enfermedades animales que
676 puedan afectar a la salud humana. Las organizaciones deben tener en cuenta los
677 informes procedentes de fuentes fidedignas sobre la prevalencia de las
678 enfermedades a nivel nacional para la evaluación de los factores de riesgo y
679 mitigación. Esas organizaciones incluyen la Organización Mundial de Salud Animal
680 (OIE, Oficina Internacional de Epizootias). Esto debe complementarse con
681 información sobre monitorización y programa(s) de control a nivel nacional y local,
682 éstos últimos para incluir las fuentes (Ej. granjas o explotaciones intensivas) a partir
683 de las que se obtienen los animales, y las medidas de control establecidas durante
684 el transporte a los mataderos.
- 685 2. Cuando se utilicen mataderos en los tejidos de origen animal, se deberá demostrar
686 que funcionan con normas estrictas de funcionamiento. Debe tenerse en cuenta
687 los informes de organizaciones reguladoras nacionales que verifican el
688 cumplimiento con los requerimientos de seguridad alimentaria y calidad y con la
689 legislación de salud veterinaria de plantas
- 690 3. Las medidas de control para los materiales de partida y las materias primas en
691 establecimientos tales como mataderos deben incluir elementos apropiados de un
692 Sistema de Gestión de Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de formación de
693 operarios, trazabilidad de materiales, control y consistencia. Estas medidas pueden
694 conseguirse con aplicación de normativas diferentes a las BPF pero debe
695 demostrarse que proporcionan niveles equivalentes de control
- 696 4. Se debe disponer de medidas de control para materiales de partida y materias
697 primas para prevenir intervenciones que puedan afectar a la calidad de los
698 materiales, o que al menos proporcionen evidencia de tales actividades, durante
699 su paso a través de la cadena de fabricación y suministro. Esto incluye el
700 movimiento de material entre los lugares de recogida inicial, la purificación parcial
701 y final, los lugares de almacenamiento, hubs, agrupadores y brokers. Deben
702 registrarse los detalles de esos acuerdos dentro del sistema de trazabilidad, así
703 como cualquier incidencia registrada, investigada, y las acciones tomadas.
- 704 5. Se deben llevar a cabo auditorias periódicas de los proveedores de los materiales
705 de partida y de materias primas para verificar el cumplimiento de los controles de
706 los materiales en las diferentes etapas del proceso de fabricación. Las desviaciones
707 se deben investigar de acuerdo a su importancia y se debe disponer de información
708 completa de las mismas. Se deben establecer sistemas para asegurar que se llevan
709 a cabo acciones correctivas y preventivas efectivas.
- 710 6. Las células, tejidos y órganos destinados a ser usados para la fabricación de
711 medicamentos celulares xenogénicos deben obtenerse sólo de animales que hayan
712 sido alimentados en cautividad (instalación con barrera) específicamente para este

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

713 propósito y no deben utilizarse bajo ninguna circunstancia células, tejidos y
714 órganos procedentes de animales salvajes o de mataderos. De modo similar, no
715 deben emplearse tejidos de animales fundadores. Se debe monitorizar y
716 documentar el estado de salud de los animales.

717 7. Para productos de terapia celular xenogénica se deben seguir las directrices
718 apropiadas en relación con la obtención y ensayos de células animales. Se hace
719 referencia a la directriz de la EMA sobre medicamentos celulares xenogénicos

720 B2 PRODUCTOS ALERGENICOS

721 721 Los materiales pueden fabricarse mediante extracción a partir de fuentes naturales o
722 fabricarse mediante tecnología de ADN recombinante.

723 723 1. Los materiales fuente deben ser descritos con suficiente detalle para asegurar la
724 consistencia en su suministro, p. Nombre común y científico, origen, naturaleza,
725 límites de contaminantes, método de recogida. Los derivados de animales deben
726 provenir de fuentes saludables. Deben establecerse controles de bioseguridad
727 apropiados para las colonias (porejemplo ácaros, animales) utilizadas para la
728 extracción de alérgenos. Los productos alergénicos deben almacenarse en
729 condiciones definidas para minimizar el deterioro.

730 730 2. Las etapas del proceso de productivo incluyendo el pretratamiento, la extracción,
731 filtración, diálisis, concentración o liofilización deben describirse en detalle y estar
732 validados

733 733 3. Los procedimientos de modificación para fabricar extractos alergénicos
734 modificados (p.ej. Alergoides, conjugados) deben encontrarse descriptos. Los
735 intermedios en el proceso de fabricación deben ser identificados y controlados.

736 736 4. Las mezclas de extracto de alergeno deben ser preparadas a partir de un extracto
737 individual proveniente de un único material de partida. Cada extracto individual
738 debe ser considerado una sustancia activas

739 B3 PRODUCTOS DERIVADOS DE INMUNOSUEROS DE ORIGEN ANIMAL

740 740 1. Debe tenerse especial cuidado en el control de antígenos de origen biológico para
741 asegurar su calidad, consistencia y ausencia de agentes adventicios. La preparación
742 de materiales usados para inmunizar las fuentes animales (ej. antígenos,
743 transportadores de haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el
744 almacenamiento de esos materiales inmediatamente antes de la inmunización
745 deben realizarse de acuerdo a procedimientos documentados

746 746 2. Los calendarios de inmunización, test sanguíneo y extracción de sangre deben
747 ajustarse a los aprobados en la AEC o en la AC.

748 748 3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de
749 anticuerpos (Ej. Fab or F(ab')₂) y cualquier modificación adicional deben ser

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

750 conformes con los parámetros validados y aprobados. Cuando dichos enzimas
751 estén formados por varios componentes, se debe asegurar su consistencia

752 B4 VACUNAS

- 753 1. Cuando se usen huevos, se debe asegurar el estado de salud de todas las fuentes
754 animales utilizadas en su producción (animales libres de patógenos específicos o 755
755 animales sanos).
- 756 2. La integridad de los recipientes usados para el almacenamiento de producto
757 intermedio y los tiempos de espera (del inglés "holding times") deben estar
758 validados
- 759 3. Los envases que contienen producto inactivado no deben abrirse ni muestrearse
760 en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
- 761 4. La secuencia de adición de ingredientes activos, adyuvantes y excipientes durante
762 la formulación de un producto intermedio o un producto final debe ser conforme
763 con las especificaciones.
- 764 5. Cuando en los procesos de fabricación o control se usen organismos con un nivel
765 superior de seguridad biológica (Ej. cepas de vacuna pandémica), se tienen que
766 establecer medidas de confinamiento adecuadas. La aprobación de esas medidas
767 se debe obtener de la (s) autoridad (es) nacional (es) apropiada (s) y los
768 documentos de aprobación deben estar disponibles para su verificación

769 B5 PRODUCTOS RECOMBINANTES

- 770 1. Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de
771 proteínas y la purificación se tienen que mantener dentro de los parámetros
772 validados para asegurar un producto consistente con un rango definido de
773 impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlo a niveles
774 aceptables. El tipo de célula usada en la producción puede requerir tomar medidas
775 adicionales para asegurar la ausencia de virus. Para producciones que impliquen
776 múltiples cosechas, el periodo de cultivo continuo debe estar dentro de los límites
777 especificados.
- 778 2. El proceso de purificación para eliminar proteínas de células huésped, ácidos
779 nucleicos, carbohidratos, virus y otras impurezas no deseadas, debe estar dentro
780 de unos límites validados definidos.

781 B6 ANTICUERPOS MONOCLONALES

- 782 1. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas murinos,
783 hibridomas humanos o mediante tecnología de ADN recombinante. Las medidas de
784 control apropiadas para las diferentes fuentes celulares (incluyendo las células
785 sustentadoras si se usan) y para los materiales usados para establecer el hibridoma

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

786 / línea celular deben encontrarse establecidos para asegurar la seguridad y calidad
787 del producto. Debe comprobarse que estos se encuentran dentro de los límites
788 aprobados. Debe darse especial énfasis a la ausencia de virus. Cabe señalar que los
789 datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica
790 pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.

- 791 2. Se debe verificar que los criterios que se controlan al final de un ciclo de producción
792 y para la interrupción temprana del ciclo de producción, se encuentran dentro de
793 los límites aprobados.
- 794 3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de
795 anticuerpos (ej. Fab, F(ab')₂, scFv) y cualquier modificación adicional (ej.
796 radiomarcado, conjugación, enlaces químicos) deben estar de acuerdo con los
797 parámetros validados.

798 B7 PRODUCTOS OBTENIDOS DE ANIMALES TRANSGÉNICOS

800 La consistencia del material de partida de fuentes transgénica es probablemente sea más
801 problemática de lo que normalmente es en
802 el caso de fuentes de biotecnología no transgénicas. En consecuencia, existen mas
803 requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto

- 804 1. Puede utilizarse una gama de especies para producir medicamentos biológicos, que
805 pueden expresarse en fluidos corporales (por ejemplo, leche) para su recolección y
806 purificación. Los animales deben identificarse de forma clara y unívoca y deben
807 establecerse medidas de respaldo en caso de pérdida del marcador principal.
- 808 2. Las disposiciones para el alojamiento y cuidado de los animales deben estar
809 definidas de forma que se minimice la exposición de los animales a agentes
810 patógenos y zoonóticos. Se deben establecer medidas adecuadas para proteger el
811 ambiente externo. Se debe establecer un programa de control de salud y todos los
812 resultados deben estar documentados, debe investigarse cualquier incidencia y se
813 debe determinar su impacto en la continuación del animal y en lotes previos de
814 producto. Se deben tomar precauciones para asegurar que ningún producto
815 terapéutico usado para tratar a los animales contamine el producto.
- 816 3. La genealogía desde los animales fundadores a los animales de producción tiene
817 que documentarse. Dado que una línea transgénica deriva de un único animal
818 fundador modificado genéticamente los materiales procedentes de diferentes
819 líneas transgénicas no deben mezclarse
- 820 4. Las condiciones bajo las que el producto es recogido deben ser conformes a las
821 descritas en la AC o la AEC. El esquema de recogida y las condiciones bajo las que
822 los animales pueden ser apartados de la producción deben llevarse a cabo según
823 procedimientos y límites de aceptación aprobados.

824 825 B8 PRODUCTOS OBTENIDOS DE PLANTAS TRANSGÉNICAS

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

826 La consistencia de los materiales de partida procedentes de fuentes transgénicas es
827 probablemente más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes
828 biotecnológicas no transgénicas. Consecuentemente, en todos los aspectos hay más
829 requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto.

- 830 1. Pueden requerirse medidas adicionales a aquellas proporcionadas en la Parte A para
831 prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestros y de los bancos
832 transgénicos de trabajo por materiales externos de plantas y agentes adventicios
833 relevantes. Se debe monitorizar la estabilidad del gen dentro de un número de
834 generaciones definido.
- 835 2. Las plantas deben estar identificadas de forma clara y unívoca, y la presencia de
836 rasgos clave de la planta, incluido el estado de salud, se debe verificar a intervalos
837 definidos durante el periodo de cultivo para asegurar la consistencia del
838 rendimiento entre cultivos
- 839 3. Se deben definir planes de seguridad para la protección de cultivos, siempre que sea
840 posible, para minimizar la exposición a contaminación por agentes microbiológicos
841 y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se deben tomar medidas para
842 prevenir la contaminación del producto con plaguicidas y fertilizantes. Se debe
843 establecer un programa de monitorización y se deben documentar todos los
844 resultados, se debe investigar cualquier incidencia y se debe determinar su impacto
845 en la continuación del cultivo en el programa de producción.
- 846 4. Se deben definir las condiciones bajo las cuales las plantas pueden ser retiradas de
847 la producción. Se deben establecer límites de aceptación para materiales (ej.:
848 proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se
849 debe verificar que los resultados están dentro de los límites aprobados.
- 850 5. Las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a los
851 atributos de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el
852 momento de la siembra, durante el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento
853 provisional de los materiales recolectados, deberán ser documentadas. Se deberán
854 tener en cuenta los principios incluidos en documentos guía tales como la guía
855 internacional sobre "Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de
856 partida de origen vegetal" para establecer tales criterios.

857 B9 PRODUCTOS DE TERAPIA GÉNICA (TG)

858 Existen varios tipos de medicamentos TG (aquellos que contienen secuencia(s) de ácidos
859 nucleicos recombinantes u organismo(s) genéticamente modificados o virus y aquellos que
860 contienen células modificadas genéticamente) y todos están dentro del alcance de esta
861 sección. Para productos de TG basados en células, pueden ser aplicables algunos aspectos
862 de la sección B10 de la guía de la parte B.

- 863 1. Dado que las células utilizadas en la fabricación de productos de terapia génica se
864 obtienen de seres humanos (autólogos o alogénicos) como de animales

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

- 865 (xenogénicos), existe un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios
866 Se tiene que tener en cuenta de forma especial, la segregación de los materiales
867 autólogos obtenidos a partir de donantes infectados. La robustez de las medidas de
868 control y de ensayo para estos materiales de partida, crioprotectores, medios de
869 cultivo, células y vectores, debe basarse en los principios de la QRM y estar en línea
870 con la AC o la AEC. Las líneas celulares establecidas utilizadas para la producción de
871 vectores virales y sus medidas de control y ensayo deben basarse de forma similar
872 en los principios de QRM. Los sistemas de lotes de semillas de virus y los sistemas
873 de bancos de células deben utilizarse cuando proceda.
- 874 2. Factores tales como la naturaleza del material genético, el tipo de vector (viral o no
875 viral) y el tipo de células tienen relación con el rango de impurezas potenciales,
876 agentes adventicios y contaminación cruzada que deben tenerse en cuenta como
877 parte del desarrollo de una estrategia global para minimizar el riesgo. Esta estrategia
878 debe utilizarse como base para el diseño del proceso, las instalaciones y equipos de
879 fabricación y almacenamiento, los procedimientos de limpieza y descontaminación,
880 el acondicionamiento, el etiquetado y la distribución.
- 881 3. La fabricación y el ensayo de los medicamentos TG plantea cuestiones específicas
882 relativas a la seguridad y la calidad del producto final y cuestiones de seguridad de
883 receptores y personal. Debe aplicarse un enfoque basado en el riesgo para el
884 operario, el medio ambiente y la seguridad del paciente y se debe implementar
885 controles basados en la clase de riesgo biológico Deberán aplicarse medidas locales
886 y, si procede, internacionales de seguridad.
- 887 4. Los flujos de personal (incluido el personal de control de calidad y mantenimiento)
888 y de materiales, incluyendo aquellos materiales para almacenamiento y ensayo (ej.
889 materiales de partida, muestras en proceso y muestras de producto final y muestras
890 del control ambiental) se deben controlar en base a los principios de la QRM, y
891 cuando sea posible se utilizarán flujos unidireccionales. Esto debe tener en cuenta
892 el movimiento entre áreas que contienen organismos genéticamente modificados
893 diferentes y áreas que contienen organismos no modificados genéticamente.
- 894 5. Cualquier método especial de limpieza y descontaminación que se requiera para el
895 rango de organismos que están siendo manipulados, debe tenerse en cuenta en el
896 diseño de las instalaciones y equipos. Siempre que sea posible, el programa de
897 control ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para detectar
898 la presencia de los organismos específicos que se están cultivando.
- 899 6. Cuando se usen vectores de replicación limitada, se deben tomar medidas para
900 prevenir la introducción de virus salvajes que pueden conducir a la formación de
901 vectores recombinantes competentes para replicación.
- 902 7. Se debe disponer de un plan de emergencia para tratar la liberación accidental de
903 organismos viables. Este debe incluir métodos y procedimientos de contención,
904 protección de operarios, limpieza, descontaminación y el retorno al uso de forma

BIOLO01-17-00
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
BIOLOGICOS

segura. Además, se debe hacer una evaluación del impacto en los productos intermedios y en cualquier otro producto en el área afectada.

8. Las instalaciones para la fabricación de vectores virales deben estar separadas de otras áreas por medidas específicas. Se debe demostrar la efectividad de los criterios de separación. Siempre que sea posible se deben usar sistemas cerrados, las adiciones y trasvases de toma de muestras deben prevenir la liberación de material viral.

9. No es aceptable la fabricación concurrente de diferentes vectores de terapia génica viral en la misma área. La producción concurrente de vectores no-virales en la misma área debe controlarse en base a los principios de la QRM. Debe demostrarse la efectividad de los procedimientos de cambio entre campañas.

10. Debe estar disponible una descripción de la producción de vectores y células modificadas genéticamente, con suficiente detalle para asegurar la trazabilidad de los productos desde el material de partida (plásmidos, gen de interés y secuencias reguladoras, bancos celulares y stock de vectores virales o no virales) hasta el producto terminado.

11. El transporte de productos que contienen o están compuestos de organismos genéticamente modificados debe ajustarse a la legislación adecuada.

12. Las siguientes consideraciones aplican a la transferencia de genes ex-vivo a células receptoras:

(a) Se deben llevar a cabo en instalaciones dedicadas a tales actividades donde existan medidas de contención adecuadas.

(b) Se requieren medidas (incluyendo las consideraciones resaltadas en el párrafo 10 de la Parte A) para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada y mezclas entre células de diferentes pacientes, que deben incluir el uso de procedimientos de limpieza validados. El uso simultáneo de diferentes vectores virales debe ser objeto de control en base a los principios de la QRM. Algunos vectores virales (ej. Retro- o Lenti virus) no pueden usarse en el proceso de fabricación de células modificadas genéticamente hasta que hayan demostrado que están libres de vectores contaminantes con capacidad de replicación.

(c) Se deben mantener los requisitos de trazabilidad. Debe haber una definición clara del lote, desde la fuente de células hasta el envase(s) de producto final.

(d) Para productos que usan medios no biológicos para transferir el gen, se deben documentar y ensayar sus propiedades físico-químicas

B10 PRODUCTOS PARA TERAPIA A BASE DE CÉLULAS SOMÁTICAS Y XENOGENICAS Y
PRODUCTOS OBTENIDOS POR INGENIERÍA DE TEJIDOS

BIOLOGICOS

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

942 Para los productos basados en células genéticamente modificadas que no están clasificados
943 como productos de TG, pueden ser de aplicación algunos aspectos de la sección B9 de la
944 Guía

- 945 1. Se debe hacer uso, cuando estén disponibles, de fuentes autorizadas (ej.
946 medicamentos registrados o productos sanitarios que han sido sometidos a través
947 de procedimientos de evaluación de conformidad) de sustancias adicionales (tales
948 como productos celulares, bio-moléculas, bio-materiales, andamiajes, matrices).
- 949 2. Cuando se incorporen productos médicos hechos a medida, como parte de los
950 productos:
 - 951 (a) Deben existir acuerdos escritos entre el fabricante del medicamento y el
952 fabricante del producto médico, que debe proporcionar información suficiente
953 sobre el producto médico para evitar la alteración de sus propiedades durante la
954 fabricación del medicamento de terapia avanzada. Este debe incluir los requisitos
955 para controlar los cambios propuestos para el producto médico.
 - 956 (b) El acuerdo técnico debe requerir también el intercambio de información sobre
957 desviaciones en la fabricación del producto médico.
- 958 3. Dado que las células somáticas se obtienen tanto de humanos (autólogas o
959 alogénicas) como de animales (xenogénicas), hay un riesgo potencial de
960 contaminación por agentes adventicios. Se deben aplicar consideraciones
961 especiales a la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de
962 donantes infectados.
963 Se debe asegurar la robustez de las medidas de control y de ensayo establecidas
964 para estas fuentes materiales.
965 La fabricación se llevará a cabo de manera aséptica cuando la esterilización del
966 producto final no pueda realizarse usando métodos estándar como la filtración.
- 967 4. Se debe prestar especial mucha atención a los requisitos específicos en cualquier
968 etapa de crioconservación, p. La velocidad de cambio de temperatura durante la
969 congelación o descongelación. El tipo de cámara de almacenamiento, el proceso de
970 colocación y recuperación deben minimizar el riesgo de contaminación cruzada,
971 mantener la calidad de los productos y facilitar su recuperación precisa.
972 Deben establecerse procedimientos documentados para el manejo seguro y el
973 almacenamiento de los productos con marcadores serológicos positivos.
- 974 5. Los ensayos de esterilidad deben llevarse a cabo en cultivos de células o bancos
975 celulares libres de antibióticos para proporcionar evidencia de ausencia de
976 contaminación bacteriana y fúngica y considerar la detección de organismos
977 exigentes.
- 978 6. Cuando sea adecuado, se debe disponer de un programa de control de estabilidad
979 junto con muestras de retención y referencia en cantidad suficiente para permitir
980 exámenes adicionales.