

## CAPÍTULO 1.1.8.

# PRINCIPIOS DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS VETERINARIAS

---

### RESUMEN

*Para mantener la salud de los animales y lograr un funcionamiento satisfactorio de los programas de sanidad animal es imprescindible administrar de manera fiable vacunas puras, inocuas, potentes y eficaces. La inmunización de los animales con vacunas de gran calidad es el principal medio de control de muchas enfermedades animales. En otros casos, las vacunas se emplean conjuntamente con los programas nacionales de control o erradicación de enfermedades.*

*Se pretende que los requisitos y los procedimientos que se describen en este capítulo sean de carácter general y congruentes respecto de los que se suelen utilizar como guía en la producción de las vacunas veterinarias. La forma de garantizar la pureza, la inocuidad, la potencia y la eficacia de las vacunas veterinarias puede variar de un país a otro dependiendo de las necesidades locales. Sin embargo, son imprescindibles unas normas y unos controles de producción adecuados para asegurar la disponibilidad de productos uniformes de gran calidad que puedan utilizarse en los programas de sanidad animal.*

*A medida que varía la patogenia y la epidemiología de cada enfermedad, también lo hacen el papel y la eficacia de la vacunación como medio de control. Algunas vacunas pueden ser de gran eficacia, induciendo una inmunidad que no solo previene los signos de la enfermedad sino que también puede prevenir la infección y reducir la multiplicación y diseminación del agente causal de. Otras vacunas pueden prevenir la enfermedad clínica, pero no la infección y/o el estado de desarrollo del portador. En otros casos, la inmunización puede resultar completamente ineficaz o solo reducir la gravedad de la enfermedad. De esta forma, la decisión de recomendar la vacunación como parte de la estrategia de control de las enfermedades animales, requiere un conocimiento profundo de las características del agente infeccioso y de su epidemiología, así como de las características y posibilidades de las diferentes vacunas disponibles. Además, también está aumentando el interés público en las ventajas que tiene para el bienestar animal el uso de vacunas veterinarias como medio de control de las enfermedades. En cualquier caso, si se utilizan las vacunas, para que el rendimiento sea satisfactorio deben fabricarse de forma que se garantice un producto uniforme y coherente de gran calidad.*

*Como ocurre con cualquier medicamento, la producción de vacunas empieza en unas instalaciones de investigación y desarrollo (I+D), donde se llevan a cabo todos los estudios preclínicos destinados a demostrar la calidad del producto, además de su seguridad y eficacia. Todos estos estudios en general se realizan de acuerdo con unas normas de referencia internacionales, como las buenas prácticas de laboratorio (BPL), en el caso de los estudios preclínicos, o las buenas prácticas clínicas (BPC), en el caso de los estudios clínicos.*

*Antes de comercializar una vacuna en un país determinado, debe solicitarse la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente a la autoridad competente, la cual deberá evaluar y autorizar dicha vacuna para asegurarse de que cumple con los requisitos reguladores locales relativos al producto. En el expediente que se genere para la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente, deben describirse las materias primas que se utilizarán, así como los pasos para la fabricación, los controles que se realizarán durante el proceso y los controles que se realizarán en el producto terminado antes de que el responsable autorice su puesta en circulación. Asimismo, también deberán describirse las pruebas necesarias para demostrar la calidad, inocuidad y eficacia de la vacuna.*

*Una vez la autoridad competente haya otorgado la autorización reguladora correspondiente, puede lanzarse la producción industrial en un punto de fabricación que esté autorizado por dicha autoridad con arreglo a los requisitos nacionales y que disponga del equipo, las instalaciones y el personal adecuados para la producción y los controles. Inspectores oficiales con experiencia deberán inspeccionar periódicamente dicho lugar de fabricación.*

*Para producir vacunas puras, inocuas y eficaces es necesario contar con una garantía de calidad. En este capítulo se destacan los puntos críticos de control, aunque se facilita más información en los capítulos 2.3.3 Requisitos mínimos para la organización y la gestión de un centro de fabricación de vacunas, 2.3.4 Requisitos mínimos para la producción y el control de calidad de las vacunas y 2.3.5 Requisitos mínimos para la producción aséptica en la fabricación de vacunas. Se trata de un proceso que tiene lugar paso a paso y que es iterativo. Puede lograrse el total cumplimiento de las normas que se describen en estos capítulos mediante un análisis exhaustivo del riesgo y una mejora del proceso de fabricación paso a paso.*

## NOMENCLATURA

La nomenclatura de los productos biológicos veterinarios varía de un país a otro. Por ejemplo, en EE.UU. el término “vacuna” se utiliza para los productos que contienen virus vivos<sup>1</sup> o inactivados o protozoos, bacterias vivas o ácidos nucleicos. Dependiendo del tipo de antígeno que contienen, los productos con bacterias muertas y otros microorganismos se denominan bacterinas, extractos bacterianos, subunidades convencionales o recombinantes, toxoides-bacterinas o toxoides. Por ejemplo, a los productos que contienen componentes antigénicos o inmunizantes de los microorganismos se les puede denominar “subunidades” o “extractos bacterianos”, y a los obtenidos a partir de la inactivación de toxinas se les denomina “toxoides”. En la Unión Europea (UE), los medicamentos veterinarios inmunológicos se definen como “productos administrados a los animales para producir una inmunidad activa o pasiva o para diagnosticar el estado de inmunidad”; véase la Directiva 2001/82/EC, enmendada por la Directiva 2004/28/EC. Sin embargo, en este capítulo, el término “vacuna” hace referencia a todos los productos diseñados para estimular la inmunización activa de los animales contra las enfermedades, con independencia del tipo de microorganismo o toxina microbiana que contengan o de los que estos puedan derivar. Este uso concuerda más con la nomenclatura internacional. En esta revisión no se utilizará el término “vacuna” para hacer referencia a los productos biológicos recomendados para la inmunización pasiva, la inmunoestimulación, la inmunomodulación, el tratamiento de alergias ni el diagnóstico.

## TIPOS O FORMAS DE VACUNAS

Las vacunas se pueden preparar como productos vivos o inactivados (muertos). Algunas vacunas vivas se preparan a partir de las cepas naturales de baja virulencia, leves, de un agente causal de una enfermedad, que administradas por una vía no natural o en otras condiciones en las que la exposición a los microorganismos inmuniza en vez de causar la enfermedad, se ha observado que son inocuas y eficaces. Otras vacunas vivas se preparan a partir de las cepas de agentes causales de enfermedades que han sido modificados mediante pases por animales de laboratorio, medios de cultivo, cultivos celulares o embriones de pollo, con la finalidad de seleccionar una variante de virulencia baja. El desarrollo de las técnicas de ADN recombinante (ADNr) ha proporcionado algunas oportunidades únicas para la producción de vacunas. En la actualidad, las vacunas vivas modificadas se pueden producir de forma específica mediante la eliminación de los genes relacionados con la virulencia del microorganismo. Otras vacunas se producen introduciendo genes que codifican antígenos inmunizantes específicos, en un microorganismo vector no virulento, a partir de un microorganismo causante de una enfermedad. También se han desarrollado vacunas mediadas por ácido nucleico que contienen ADN de plásmido. Normalmente, el ADN se encuentra en forma de plásmido y codifica los antígenos inmunizantes a partir de microorganismos patógenos.

Los productos inactivados pueden contener: 1) cultivos de microorganismos que han sido inactivados por medios químicos, físicos o de otro tipo; 2) toxinas inactivadas; o 3) subunidades (partes antigénicas de los microorganismos) que se han extraído de cultivos o que se han producido mediante procedimientos de ADNr.

---

<sup>1</sup> El término genérico “viva” (normalmente modificada o atenuada) se utiliza en todo este *Manual Terrestre* para diferenciar las vacunas vivas de las que contienen microorganismos inactivados, aunque se reconoce que los virus no se pueden considerar exactamente vivos

Tanto las vacunas vivas como las inactivadas se pueden formular con distintos componentes antigénicos y pueden contener adyuvantes, estabilizantes, conservantes antimicrobianos y diluyentes. Los adyuvantes se diseñan para potenciar la eficacia inmunizante de la vacuna. Los más utilizados son las emulsiones de agua en aceite (simples o dobles), que consisten en un aceite mineral o vegetal y un agente emulsionante.

También se utilizan otros adyuvantes, como el gel de hidróxido de aluminio o la saponina. Además de estos adyuvantes tradicionales, se están elaborando vacunas que incluyen ingredientes adicionales que producen efectos inmunomoduladores en los animales hospedadores y sirven para aumentar la eficacia del producto. Estos ingredientes pueden consistir en componentes inmunógenos de los microorganismos, como bacterias muertas, que estimulan la respuesta inmunitaria a otras fracciones de la vacuna, o las citoquinas, que se pueden utilizar para regular aspectos específicos del sistema inmunitario y están incluidas en constructos de ADNr utilizados en los productos que se elaboran mediante biotecnología.

Ahora existen muchos productos con la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente obtenidos mediante biotecnología, y se están desarrollando más. Los productos de la tecnología del ADNr no difieren en lo básico de los convencionales. Por lo tanto, las leyes y reglamentaciones existentes también son totalmente aplicables a estos nuevos productos.

Cada autoridad competente con poder para regular lo relativo a los microorganismos y productos derivados de técnicas de recombinación debe garantizar que la salud pública y el medio ambiente estén protegidos de todo posible efecto perjudicial. Las vacunas veterinarias derivadas de la tecnología del ADNr pueden dividirse en tres grandes categorías. Dicha división se basa en las propiedades biológicas de tales productos y en los aspectos de seguridad que implican.

La categoría I consiste en productos no viables o muertos que suponen un riesgo insignificante para el medio ambiente y que no comportan ninguna preocupación en cuanto a la seguridad. Este tipo de productos son microorganismos inactivados, enteros o sus subunidades, creados a partir de técnicas de ADNr.

Los productos de la categoría II contienen microorganismos vivos, modificados mediante la inclusión o eliminación de uno o más genes. Los genes añadidos pueden codificar antígenos marcadores, enzimas u otros subproductos bioquímicos. Los genes eliminados pueden codificar virulencia, oncogenicidad, antígenos marcadores, enzimas u otros subproductos bioquímicos. La solicitud de la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente debe incluir una caracterización de los segmentos de ADN que se hayan añadido o eliminado, así como una caracterización fenotípica del microorganismo alterado. Las modificaciones genéticas no deben aumentar la virulencia en absoluto, así como tampoco la patogenicidad ni la capacidad de supervivencia del microorganismo alterado respecto a la forma natural. Es importante que la modificación no deteriore las características de seguridad del microorganismo.

Los productos de la categoría III emplean vectores vivos como portadores de genes extraños derivados de una recombinación, que codifican antígenos inmunizantes. Los vectores vivos pueden portar uno o más genes extraños que se haya comprobado que son efectivos para inmunizar las especies hospedadoras de destino. El uso de vacunas de ADN con genes extraños derivados de la recombinación que codifican antígenos inmunizantes (vacunas con ADN de plásmidos) constituye una nueva estrategia para el desarrollo de vacunas. A medida que se establezcan sus propiedades biológicas y sus características de seguridad, este tipo de producto derivado del ADNr podrá clasificarse en una u otra categoría. Estas nuevas vacunas podrán aplicarse en gran variedad de situaciones, como ocurre con los productos convencionales.

## LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS

### 1. Garantía de calidad

La garantía de calidad es un concepto amplio que hace referencia a todos los aspectos que, individual o colectivamente, influyen en la calidad de un producto. Es la suma total de lo que se hace con el fin de garantizar que los medicamentos sean de la calidad necesaria para su uso previsto, desde los controles, mejora e inspecciones del proceso hasta las pruebas de calidad, eficacia y inocuidad de las vacunas, que se realizan para que las autoridades competentes certifiquen una garantía. Este proceso se lleva a cabo paso a paso y es iterativo, y el cumplimiento con las normas que se describen en estos capítulos se puede lograr mediante un análisis del riesgo y una mejora de dicho proceso. Los conceptos básicos de garantía de calidad, de buenas prácticas de fabricación

(BPF), de gestión del riesgo y de control de la calidad se interrelacionan. Se ofrece más información en el capítulo 2.3.4.

## 2. Instalaciones de producción

Las instalaciones que se usen para la producción de las vacunas deberán estar diseñadas para proteger la pureza del producto durante todo el proceso de producción y garantizar la salud del personal implicado, así como proporcionar una contención segura de todos los agentes patógenos.

Para cada vacuna, debe haber un plan de producción detallado en el que se describa dónde va a tener lugar cada uno de los pasos del proceso de producción. Este plan debe documentarse en un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) detallado o proporcionando un plano de las instalaciones con las correspondientes leyendas. Se deben identificar todas las salas. También se deben documentar los procedimientos de desinfección, el control del equipo y demás procedimientos que se empleen al trabajar en las instalaciones, destinados a prevenir una posible contaminación o errores durante la producción. Este plano debe actualizarse a medida que se añadan productos o microorganismos al entorno de trabajo, o bien cuando se apliquen otros cambios o mejoras en los procedimientos.

Los requisitos para las instalaciones donde se produzcan vacunas se describen con más detalle en el capítulo 2.3.3.

## 3. Documentación del proceso de fabricación y mantenimiento de registros

También debe prepararse una Descripción de la Producción (una descripción muy detallada de la forma en que la vacuna se produce y analiza para su puesta en circulación), una serie de PNT y demás documentos que describan el procedimiento para la fabricación y el análisis de cada uno de los productos que se generen en un establecimiento.

Deben documentarse claramente y con exactitud los criterios y las normas de aceptación para el uso de los materiales de partida.

Las directrices para la preparación de tales documentos para las vacunas veterinarias las publican las autoridades de control competentes. Esta documentación va destinada a definir el producto y a establecer sus especificaciones y normas. Debe garantizar, junto con los planos y sus leyendas (o el plan de producción y los PNT), un método uniforme y constante de producción y debe respetarse al preparar cada lote/serie (un registro primario de lote para cada producto).

El productor debe establecer un sistema de mantenimiento de registros detallado y capaz de rastrear el rendimiento de los sucesivos pasos en la preparación de cada producto biológico. Los registros deben indicar la fecha en la que tuvo lugar cada uno de los pasos fundamentales, el nombre de la persona que llevó a cabo la tarea, qué ingredientes se añadieron o eliminaron en cada paso y en qué cantidad, las lecturas de parámetros elementales, como la temperatura y el tiempo, y las posibles pérdidas o ganancias de cantidad en el transcurso de la preparación. Deben mantenerse registros de todas las pruebas que se lleven a cabo en cada lote/serie. Todos los registros correspondientes a un lote/serie deben guardarse durante al menos 2 años tras la fecha de caducidad que conste en la ficha técnica, o según los requisitos que establezca la autoridad de control competente.

Los requisitos relativos a la documentación del lugar de fabricación se indican en el capítulo 2.3.3.

## 4. Producción

Dada la gran variedad de productos, el frecuente gran número de fases necesarias para la fabricación de vacunas y el tipo de procesos biológicos, cada etapa debe someterse a un seguimiento contante. Es fundamental ceñirse a los procedimientos de trabajo y a los controles del proceso que se hayan validado.

Las especificaciones y el origen de todos los ingredientes de los productos deben estar registrados en documentos aprobados. El perfil de producción debe ser aprobado por la autoridad competente y se utiliza para la inspección y las acciones reguladoras o jurídicas. Se recomienda que la autoridad reguladora apruebe los documentos que describan los detalles básicos de la fabricación y el análisis. Todos los ingredientes de origen animal que no están sujetos a un procedimiento de esterilización validado se deben analizar para garantizar que están libres de bacterias, hongos, micoplasmas y virus extraños, según se establece en el Capítulo 1.1.9 *Pruebas de esterilidad y ausencia de contaminación en los materiales biológicos de uso veterinario*. Se debe conocer el país de origen. La

empresa adoptará medidas para minimizar el riesgo de contaminación de ingredientes de origen animal por agentes causantes de la encefalopatía espongiforme transmisible (EET).

Algunas autoridades responsables de los controles desaconsejan el uso de conservantes, sobre todo antibióticos, como medio de controlar la contaminación accidental durante la producción, y prefieren el uso de técnicas asépticas estrictas para asegurar la pureza. Sin embargo, podrían permitir el uso de conservantes, especialmente en recipientes multidosis, con el fin de proteger al producto durante el uso. Normalmente, dichas autoridades limitan la adición de antibióticos al líquido del cultivo celular y a otros medios, a los inóculos de huevos, y al material recogido de piel o posiblemente de otros tejidos, durante la elaboración del producto. Algunas también prohíben el uso de penicilina o estreptomina en vacunas administradas mediante aerosol o de forma parenteral. Si los antibióticos utilizados no están recomendados para el uso en las especies a las que se destinan, deberá demostrarse que aquéllos no tienen efectos dañinos en los animales vacunados y que no tienen repercusión en la contaminación de alimentos derivados de los animales vacunados. Muchos países prohíben el timerosal debido a una preocupación por aspectos medioambientales.

En el capítulo 2.3.3 se describen los requisitos relativos a la producción de vacunas exigibles en el lugar de fabricación, incluidos los relativos a las materias primas, los sistemas de bancos de células y los sistemas de lotes de inóculo.

## 5. Validación del proceso

Antes de obtener la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente para cualquier nuevo producto, cada establecimiento debe producir en sus instalaciones tres lotes/series de producción consecutivos de producto terminado con resultados analíticos satisfactorios con el fin de comprobar la constancia de la producción. El proceso que se emplee debe seguir el procedimiento de fabricación utilizado para demostrar la eficacia y la seguridad en condiciones de campo tal como se especifique en la Descripción de la Producción o en documentos equivalentes.

Algunas autoridades exigen que el tamaño de cada uno de estos tres lotes o series sea como mínimo un tercio del que tendrá el lote/serie medio que se vaya a producir a escala industrial, de forma habitual

El fabricante debe comprobar en cada uno de estos lotes/series la pureza, la inocuidad y la potencia, según se establezca en la documentación aprobada. Se pueden emplear los requisitos y los procedimientos analíticos estándar aplicables, como los que se describen en la Parte 113 del Título 9 del Código de Regulaciones Federales de EE.UU. [CFR], en el Anexo a la Directiva 2001/82/EC (enmendada) de la UE, en la Farmacopea Europea, o en este *Manual Terrestre*. Deben demostrarse resultados analíticos satisfactorios para los tres lotes/series antes de aprobar la producción del producto en las instalaciones y de su puesta en circulación para comercializarlo. Cada lote/serie posterior debe analizarse del mismo modo con resultados satisfactorios antes de liberarlo para comercializarlo.

## 6. Pruebas de estabilidad

Es importante llevar a cabo un seguimiento de la estabilidad de cada producto mediante un programa para determinar la estabilidad regular.

Las condiciones de almacenamiento que afecten a la calidad del producto deberán tenerse en cuenta porque se evaluarán para expedir la aprobación reguladora, como la luz, la temperatura y las propiedades adherentes/absorbentes de los recipientes. Todas las vacunas tienen cierto grado de termolabilidad, pero algunas son más sensibles que otras. Cada vez hay más interés en el desarrollo de vacunas que puedan tolerar condiciones de almacenamiento adversas. En este *Manual Terrestre*, el término “termotolerante” (véase el Glosario de Términos) se define como la capacidad de las vacunas de conservar la inmunogenicidad protectora tras la exposición a temperaturas superiores a la temperatura de conservación indicada en las recomendaciones del fabricante. Existen distintos dispositivos electrónicos e indicadores termosensibles para realizar un seguimiento de las temperaturas de la cadena de frío. La termotolerancia específica que se indique para el producto deberá contar con el respaldo de datos de estudios sobre la temperatura que se hayan llevado a cabo en las condiciones de conservación o transporte indicadas.

## 7. Pruebas de inocuidad y eficacia de las vacunas

Todos los procedimientos y pruebas de laboratorio se deben llevar a cabo con arreglo a una norma internacional, como las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), véase el capítulo 2.3.4. De forma similar, las pruebas que se realicen con animales deberán cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), así como con las normas internacionales relativas al cuidado y uso de animales en investigación. En condiciones normales, en un expediente de solicitud de la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente se exigirá la inclusión de los resultados de las pruebas que se describen a continuación.

### 7.1. Pruebas de inocuidad

#### 7.1.1. Pruebas de inocuidad en las especies de destino

La Cooperación Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) publica las directrices internacionales armonizadas para las pruebas de inocuidad, concretamente en su Directriz 44: Inocuidad de las vacunas vivas e inactivadas en las especies de destino (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>). En el caso de las vacunas vivas para las que se haya comprobado, mediante la inducción de signos o lesiones específicos de enfermedad, que mantienen patogenicidad residual, serán necesarias pruebas de sobredosis. En general, las demás vacunas no precisarán pruebas de sobredosis.

En el caso de las vacunas que requieren una dosis única de por vida o solo un ciclo de vacunación primaria, deberá emplearse la pauta de vacunación primaria. En el caso de las vacunas que requieren una sola dosis o ciclo de vacunación primaria seguido de una revacunación, deberá usarse la pauta de vacunación primaria más una dosis adicional. El programa vacunal debe estar respaldado por el diseño del estudio de eficacia.

La inocuidad intrínseca de las vacunas debe demostrarse al principio del desarrollo del producto y documentarse como parte del expediente de aprobación reguladora. Los estudios de inocuidad que se lleven a cabo durante el desarrollo deben incluir la inocuidad de una sola dosis para todos los productos, así como la inocuidad de una sobredosis y de dosis repetidas en el caso de las vacunas que requieren aplicar más de una dosis durante la vida del animal. En el caso de las vacunas vivas, se obtienen otros datos de los estudios de no reversión a la virulencia y de la evaluación del riesgo para el medio ambiente y para los animales que contacten con los vacunados, como se explica más adelante. Debe comprobarse la inocuidad en cada una de las especies y en cada una de las vías de administración para las que el producto esté indicado. La inocuidad en animales gestantes debe determinarse con estudios independientes y controlados empleando animales que se hallen en los estadios de gestación correspondientes.

En el caso de productos víricos o bacterianos inactivados, en que se utilizan animales hospedadores para las pruebas de potencia, cierto nivel de inocuidad se puede determinar midiendo las respuestas local y sistémica tras la vacunación y antes de la exposición en las pruebas de potencia. Con ensayos de campo sobre inocuidad (que se explican más adelante), se obtienen otros datos relativos a la inocuidad de los productos. Las vacunas obtenidas mediante biotecnología deben evaluarse como se explica en los apartados sobre clasificación de vacunas obtenidas mediante la biotecnología y puesta en circulación de vacunas vivas de ADNr.

#### 7.1.2. Pruebas de aumento de la virulencia

En el caso de las vacunas vivas, preocupa que el hospedador pueda excretar el microorganismo y transmitirlo a los animales con los que contacte, causando así enfermedad si mantiene virulencia residual o revierte a la virulencia tras repetidos pases por el hospedador. La VICH ha publicado varias directrices sobre este tipo de pruebas, como la Directriz 41: Comprobación de la ausencia de reversión a la virulencia de vacunas veterinarias vivas en grandes animales (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>).

Todas las vacunas vivas deben someterse a pruebas de no reversión a la virulencia mediante estudios de pases. Los microorganismos vacunales se propagan in vivo inoculando a un grupo de animales de la especie destino y de la edad susceptible un inóculo primario, no de producto terminado; esta inoculación se realiza por la vía natural de infección del microorganismo que con

mayor probabilidad de infección y reversión, o bien por una vía de administración recomendada para la vacuna que se haya fabricado a partir de este inóculo primario. El microorganismo vacunal se recupera de tejidos o excreciones y se utiliza directamente para inocular otro grupo de animales, y así sucesivamente. Tras no menos de cuatro pases, es decir, de haber utilizado un total de cinco grupos de animales, la cepa debe caracterizarse por completo, empleando los mismos procedimientos que para caracterizar el inóculo primario. La opinión de las autoridades reguladoras varía en cuanto a si es o no aceptable propagar *in vitro* entre pases microorganismos que, de lo contrario, no pueden pasarse cinco veces por su grado de atenuación. El microorganismo vacunal mantiene un nivel aceptable de atenuación tras este tipo de propagación.

### 7.1.3. Evaluación del riesgo para el medio ambiente

Debe estudiarse la capacidad de cada vacuna viva de excretar, de propagarse a animales de destino y no de destino por contacto y de persistir en el medio ambiente para obtener información para evaluar el riesgo que la vacuna supone para el medio ambiente, teniendo en cuenta la salud humana. En algunos casos, esto puede realizarse junto con pruebas de aumento de la virulencia. En el caso de cepas de vacunas vivas que puedan ser zoonóticas, debe evaluarse el riesgo para el ser humano. Estas y otras consideraciones son especialmente importantes en el caso de productos desarrollados mediante biotecnología o técnicas de ADN recombinante; en otros apartados se ofrece información sobre estos productos.

## 7.2. Pruebas de eficacia

### 7.2.1. Eficacia del laboratorio

La eficacia de las vacunas veterinarias debe comprobarse mediante estudios estadísticamente válidos de vacunación y exposición en el animal hospedador, empleando los animales más sensibles, normalmente los de más corta edad, para los que se recomienda el producto. Deben obtenerse datos que respalden la eficacia de la vacuna en cada especie de destino y para cada pauta de vacunación descrita en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. Ello incluye estudios relativos al inicio de la protección cuando en la ficha técnica se especifica tanto este dato como la duración de la inmunidad. Las pruebas se deben realizar en condiciones controladas, empezando, si es posible, con animales seronegativos. Cuando se disponga de pruebas de potencia validadas, pueden no ser necesarios estudios de vacunación y exposición con las especies de destino si se dispone de resultados de pruebas serológicas predictivas. Siempre que se pueda, debe promoverse la aplicación de procedimientos para reemplazar, reducir y refinar las pruebas en las que se empleen animales (la “regla de las tres R”).

Los estudios de eficacia deben realizarse con una vacuna final que se haya producido al máximo número de pases, desde el inóculo, que esté permitido según la Descripción de la Producción o documentación aprobada equivalente. En tal documentación se especificará la cantidad mínima de antígeno por dosis que debe haber en el producto final a lo largo de todo el periodo de validez autorizado. Cuando se permita un intervalo de niveles de antígeno por dosis, el nivel de antígeno por dosis de la vacuna que se someta a pruebas de eficacia debe ser la cantidad mínima permitida o una cantidad inferior. El método de exposición concreto y los criterios que se empleen para determinar el grado de protección variarán en función del agente inmunizante, deben tener relevancia clínica y deben estandarizarse siempre que sea posible.

Pueden utilizarse estudios de eficacia de campo para confirmar los resultados de los estudios de laboratorio o para comprobar la eficacia cuando no resulte viable realizar estudios de vacunación y exposición. No obstante, en general, para comprobar la eficacia en condiciones de campo es más difícil obtener datos estadísticamente significativos. Los protocolos para los estudios de campo son más complejos y debe procurarse establecer controles adecuados para garantizar la validez de los datos. Incluso cuando están adecuadamente diseñados, los estudios de eficacia de campo pueden ser inconcluyentes debido a influencias externas incontrolables. Los problemas que pueden surgir son: un nivel muy variable de exposición; una incidencia baja de enfermedad en controles no vacunados; y la exposición a otros microorganismos que causen enfermedades similares. Por lo tanto, para establecer la eficacia de ciertos productos, pueden ser necesarios datos de eficacia tanto de laboratorio como de estudios de campo, así como ensayos de campo *a posteriori* vinculados a la vigilancia de una vacuna.

## 7.2.2. Pruebas de interferencia

Deben tenerse en cuenta posibles interferencias entre dos vacunas distintas del mismo fabricante que se encuentren en el mismo recipiente/como dosis combinadas o que se recomiende administrar al mismo animal en un plazo máximo de 2 semanas. Debe estudiarse la inocuidad y la eficacia de esta asociación. Este tipo de estudio a menudo se denominan “estudios de ausencia de interferencia” y deben evaluar tanto la interferencia de X con Y como la interferencia de Y con X. En algunos casos, esta puede determinarse con pruebas serológicas.

## 7.2.3. Pruebas de campo (inocuidad y eficacia)

### 7.2.3.1. Todas las vacunas

Para poder autorizar para uso general las vacunas veterinarias que se administren a animales, deben someterse a pruebas de campo de inocuidad y, de ser factible, de eficacia. Los estudios de campo están pensados para demostrar la inocuidad y la eficacia en unas condiciones de entorno, cuidados y uso normales y deben permitir detectar reacciones inesperadas, como una mortalidad que pueda no haberse observado durante el desarrollo del producto. En condiciones de campo, puede haber muchas variables incontrolables que hagan difícil comprobar una buena eficacia, mientras que la demostración de la inocuidad es más fiable. Las pruebas deben realizarse en el animal hospedador, en varias ubicaciones geográficas, empleando números adecuados de animales susceptibles. Los animales de los estudios deben ser representativos de todas las edades y prácticas pecuarias para las que el producto esté indicado; deben incluirse animales no vacunados como control. El producto estudiado debe proceder de dos o más lotes/series estándar de producción. Debe generarse un protocolo que indique los métodos de observación y de registro.

### 7.2.3.2. Requisitos adicionales para las vacunas vivas de ADNr

La liberación de microorganismos vivos de ADNr (Categorías II y III) para pruebas de campo o para su distribución general como producto aprobado puede tener un considerable efecto en la calidad del entorno humano y animal. Antes autorizar la puesta en circulación, los fabricantes de la vacuna deben llevar a cabo una evaluación del riesgo para determinar el impacto que ejercerá en el entorno humano y animal. En EE.UU., por ejemplo, se adopta un procedimiento que podría utilizarse como modelo en otros países. Este procedimiento se basa en un “Formato de Resumen de Datos” que resume todas las fuentes de riesgo y consideraciones relativas al riesgo, incluidos los resultados de las pruebas de laboratorio, la descripción de las características y la secuenciación del inóculo primario, y los resultados de los estudios que aborden las fuentes de riesgo para otras especies y para el medio ambiente. La información que se incluya debe permitir a la autoridad reguladora evaluar el riesgo. Si los resultados de la evaluación del riesgo son satisfactorios, la autoridad reguladora emitirá un documento formal denominado “Ausencia de Impacto Significativo”.

La UE ha adoptado un sistema similar. Se lleva a cabo del siguiente modo:

Se realiza una evaluación del riesgo que debe contener la siguiente información:

- i) el objetivo y la necesidad de la acción propuesta;
- ii) las alternativas que se hayan tenido en cuenta;
- iii) una lista de las agencias gubernamentales, las organizaciones y las personas a las que se haya consultado;
- iv) el entorno afectado y las posibles consecuencias ambientales.

Los temas a debatir deben ser los siguientes:

- i) las características del microorganismo vacunal,
- ii) los riesgos para la salud humana,
- iii) los riesgos para la salud animal, tanto en animales de destino como no de destino,
- iv) la persistencia en el medio, y el aumento de la virulencia.

Si la evaluación de los riesgos por parte de las autoridades competentes demostrase que la referida liberación al medio ambiente de la vacuna recombinante destinada a ensayos de campo o a su distribución general no tiene un impacto significativo sobre el medio ambiente, deberá publicarse un anuncio y distribuirse al público dando a conocer estas circunstancias y que la evaluación de riesgos y los correspondientes hallazgos están a disposición del público para su revisión y comentario. Si no se reciben comentarios de peso que refuten los hallazgos, las autoridades competentes pueden autorizar las pruebas de campo o conceder la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente para su distribución general.

La preparación de una evaluación del riesgo y los hallazgos hechos a partir de la misma pueden incluir también la organización de una o más reuniones públicas, si una acción propuesta tiene trascendencia ecológica o pública. Tales reuniones deben comunicarse a través de un anuncio público. Se invitará a las personas interesadas junto con el fabricante del producto y el personal del gobierno para que hagan propuestas. Las transcripciones de dichas reuniones deben formar parte del archivo público.

Si en el desarrollo de una evaluación de riesgos, las autoridades competentes llegan a la conclusión de que la acción propuesta puede tener un efecto importante en el medio ambiente, debe prepararse una Declaración de Impacto Ambiental, DIA (*Environmental Impact Statement*, EIS). Dicha Declaración ofrece un debate detallado e imparcial de los impactos medioambientales significativos e informa a las personas que toman las decisiones y al público de las alternativas razonables que evitarían o minimizarían los impactos adversos. Los documentos medioambientales se tratan en la parte 1508 del Título 40 del CFR de EE.UU. La UE ha publicado directrices en la Directiva 2001/18/EC: *Guideline on Live Recombinant Vector Vaccines for Veterinary Use*, véase [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004590.pdf)

## 8. Actualización de la Descripción de la Producción

Antes de cambiar los procedimientos de producción, deben ser aprobados por la autoridad reguladora. En general, esto se hace presentando una Descripción de la Producción, o documentación equivalente, enmendada. Los establecimientos deberán tener procedimientos internos de revisión para evaluar todos los cambios en la producción antes de que se inicien tales cambios.

En los casos en los que se altere una etapa significativa de la producción, las revisiones pueden requerir datos adicionales que respalden la pureza, inocuidad, potencia, eficacia o estabilidad del producto. En los países con programas reguladores que incluyan la comprobación de los análisis del producto final en los laboratorios nacionales, las revisiones podrían implicar el análisis del nuevo producto por parte de las autoridades competentes antes de que se aprueben los cambios.

# CONTROLES DE CALIDAD EN LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS

## 1. Principio

El control de calidad debe aplicarse al muestreo, a las especificaciones y al análisis, así como a la organización, documentación y puesta en circulación. El control de calidad asegura que se lleven a cabo las pruebas necesarias y pertinentes, y que no se liberen materiales ni equipo para su uso, ni productos para su venta o distribución, hasta que se haya comprobado que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no es algo que se restrinja a las operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones y especificaciones que puedan afectar a la calidad del producto. Para que el control de calidad se lleve a cabo correctamente, se considera fundamental que sea independiente de la producción. En el capítulo 2.3.4 se indican los detalles relativos al control de calidad.

## 2. Liberación para distribución de lotes/series

Antes de la puesta en circulación, el fabricante debe analizar una muestra representativa de cada lote/serie para comprobar su pureza, inocuidad y potencia, así como llevar a cabo otras pruebas descritas en la documentación

aprobada de la empresa sobre el proceso de fabricación del producto en cuestión. En los países con programas nacionales de regulación que incluyan el re-análisis para el control por parte de las autoridades oficiales (pruebas de comprobación o confirmación) de los productos finales, también se envían muestras de cada lote/serie para que sean analizadas por las autoridades competentes en laboratorios oficiales antes de la puesta en circulación para su venta. Si se obtienen resultados insatisfactorios en las pruebas realizadas por el fabricante o por las autoridades competentes, el lote/serie no se podrá liberar. En tales casos, los siguientes lotes/series del producto podrían tener prioridad de análisis por parte de las autoridades competentes.

### 2.1. Pruebas de pureza en los lotes/series

La pureza se determina analizando varios contaminantes, a menudo definidos en las regulaciones. Las pruebas de detección de contaminantes se llevan a cabo con una muestra representativa de cada lote/serie de producto final antes de su puesta en circulación.

En la parte 113 del Título 9 del CFR, en la Directiva 2001/82/EC (enmendada) de la Unión Europea, en la Farmacopea Europea y en este *Manual Terrestre* (capítulo 1.1.9) se han publicado los procedimientos de las pruebas de pureza para la detección de virus, bacterias, micoplasmas y hongos extraños, como por ejemplo, *Salmonella*, *Brucella*, clamidias, virus hemoaglutinantes, el virus de la leucosis linfoide aviar, los agentes patógenos detectados mediante pruebas de inoculación en pollos o en una prueba de inoculación en embriones de pollo, el virus de la coriomeningitis linfocítica, agentes citopáticos y hemoadsorbentes, y agentes patógenos detectados mediante enzimoanálisis, reacción en cadena de la polimerasa o inmunofluorescencia.

### 2.2. Pruebas de inocuidad en los lotes/series

Las Directrices VICH 50 (vacunas inactivadas) y 55 (vacunas vivas) exigen de las pruebas de inocuidad por lotes/series con animales de las especies de destino en reconocimiento de los principios 3R. La Directriz VICH 59 también exige de las pruebas de inocuidad por lotes/series con animales de laboratorio (LABST) en reconocimiento de los principios 3R. Como se indica en las Directrices VICH 50 y 59 (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>), estas pruebas de inocuidad por lotes pueden ser eximidas por la autoridad reguladora cuando se ha producido un número suficiente de lotes de producción bajo el control de un sistema de lotes de siembra y se ha comprobado que cumple con las especificaciones de la prueba, demostrando así la uniformidad del proceso de fabricación. Algunas autoridades reguladoras todavía exigen pruebas de inocuidad de los lotes/series para la puesta en circulación de los mismos, cuyas características se describen en la parte 113 del Título 9 del CFR, en este *Manual* y en otros sitios. Se aplican procedimientos estandarizados a pruebas de inocuidad con ratones, cobayas, gatos, perros, caballos, cerdos y ovejas y, por lo general, se realizan utilizando menos animales que en las pruebas de inocuidad requeridas para la aprobación reguladora. Los lotes/series se consideran satisfactorios si las reacciones locales y sistémicas a la vacuna son conformes con los descritas en el expediente de aprobación reguladora y en la literatura sobre el producto. Algunas autoridades no permiten realizar pruebas de inocuidad de lotes/series en animales de laboratorio, sino que exigen una prueba con una de las especies a las que va destinado ese producto. La Farmacopea Europea ya no exige una prueba de inocuidad por lotes en las especies animales de destino para autorizar la puesta en circulación de los lotes/series de vacuna ni una prueba de inocuidad general (prueba de toxicidad anómala) en ratones o cobayas.

### 2.3. Pruebas de potencia en los lotes/series

Las pruebas de potencia que se exigen para cada lote/serie antes de su puesta en circulación se diseñan de tal forma que guarden relación con los estudios de eficacia de vacunación y exposición que se llevan a cabo en el animal hospedador. Las pruebas de potencia debe validarse adecuadamente tanto para vacuna viva como para vacuna inactivada. En el caso de los productos víricos o bacterianos inactivados, se pueden realizar pruebas de potencia en el laboratorio o en animales hospedadores, o por métodos cuantitativos *in vitro* que se hayan validado de forma fiable para establecer una correlación entre la cuantificación *in vitro* del antígeno o antígenos importantes, y la eficacia *in vivo*. Normalmente, la potencia de las vacunas vivas se estima mediante recuentos bacterianos o titulación de virus. Las vacunas basadas en ADN recombinante o desarrolladas mediante biotecnología también deben analizarse. Los microorganismos vivos modificados genéticamente pueden cuantificarse, como en cualquier otra vacuna viva, mediante titulación, y los productos mencionados de tecnología recombinante se cuantifican mediante pruebas *in vitro*, que pueden resultar más fáciles de realizar que

las pruebas que se llevan a cabo con antígenos desarrollados de forma natural, debido a la purificación del producto deseado durante el proceso.

Cuando se analiza una vacuna bacteriana viva para su puesta en circulación con vistas a su comercialización, el recuento/título de bacterias debe ser bastante mayor que el recuento que se demuestre que es protector en el estudio de inmunogenicidad (eficacia), con el fin de garantizar que, en cualquier momento antes de la fecha de caducidad, el recuento/título será, al menos, igual al del lote/serie empleado en la prueba de inmunogenicidad. Cuando se analiza una vacuna vírica viva para su puesta en circulación, la titulación del virus tiene que ser, por norma general, suficientemente mayor que la que se demuestra que es protectora en la prueba de inmunogenicidad para garantizar que, en cualquier momento antes de la fecha de caducidad, el título será, al menos, igual al establecido en la prueba de inmunogenicidad. Algunas autoridades responsables de los controles exigen la obtención de recuentos bacterianos o víricos mayores que los indicados anteriormente. Es evidente que el título adecuado para la puesta en circulación depende, en primer lugar, de la potencia requerida y, en segundo lugar, de la velocidad de desaparición de las bacterias o los virus en la vacuna, como se indica mediante las pruebas de estabilidad.

Las autoridades competentes han elaborado y publicado Requisitos Estandarizados para las pruebas de potencia de diversas vacunas. Estas pruebas se pueden encontrar en la parte 113 del Título 9 del CFR, en la Farmacopea Europea y en este *Manual Terrestre*.

### 3. Otras pruebas

#### 3.1. Pruebas en el producto terminado

Dependiendo de la forma en la que se fabrique la vacuna, se puede sugerir la realización de ciertas pruebas que deberán especificarse como pertinentes en la documentación aprobada del proceso de fabricación. Estas pruebas pueden relacionarse con el nivel de humedad que hay en los productos desecados/liofilizados, el nivel residual de inactivante de los productos muertos, la inactivación completa de los productos muertos, el pH, el nivel de conservantes y de antibióticos permitidos, la estabilidad física de los adyuvantes, la retención del vacío en los productos desecados/liofilizados y un examen físico general de la vacuna final. Puede tener lugar una pérdida de potencia cuando la presencia de agente inactivante residual en un producto líquido muerto que se utilice como diluyente para una fracción viva desecada/liofilizada reduce la viabilidad de los microorganismos vivos debido a actividad virucida o bactericida. Por lo tanto, antes de su puesta en circulación, cada lote/serie de vacuna muerta líquida que vaya a utilizarse como diluyente de vacunas vivas deberá analizarse para comprobar si presenta actividad virucida o bactericida.

Las pruebas para estos objetivos también se pueden encontrar en la parte 113 del Título 9 del CFR, en la Directiva 2001/82/EC (enmendada) de la UE, en la Farmacopea Europea o en este *Manual Terrestre*.

#### 3.2. Pruebas en otros productos

##### 3.2.1. Pureza

La pureza se determina comprobando si el producto contiene determinadas sustancias contaminantes. Las pruebas para detectar sustancias contaminantes se llevan a cabo con muestras de inóculo primario, células primarias, cepas celulares originales (MCS) e ingredientes de origen animal si no van a someterse a esterilización (por ejemplo, suero fetal bovino, albúmina bovina o tripsina).

Los procedimientos que se emplean para garantizar que el suero fetal o de ternero y demás ingredientes de origen bovino están libres de pestivirus deben ser considerados de gran interés y documentarse bien. Las pruebas que se empleen para minimizar el riesgo de impurezas varían en función del producto, y deben prescribirse en la documentación aprobada del proceso de fabricación.

### 3.2.2. Pruebas para la detección de agentes causantes de EET

Dado que no se han desarrollado pruebas para la detección de agentes de EET en ingredientes de origen animal, los fabricantes de vacunas deben documentar en sus Descripciones de la Producción o PNT las medidas que hayan implementado para minimizar el riesgo de tal contaminación en los ingredientes de origen animal. Ello se basa en tres principios: en primer lugar, la verificación de que todos los ingredientes de origen animal que se utilicen en las instalaciones de producción procedan de países en los que se haya reconocido el riesgo más bajo posible de encefalopatía espongiforme bovina; en segundo lugar, que los tejidos u otras sustancias empleados estén reconocidos como de riesgo bajo o nulo de contener agentes causantes de EET; y en tercer lugar, cuando corresponda, que los procesos que se apliquen al material hayan sido validados para la inactivación de agentes causantes de ETT con arreglo al *Código Terrestre*. Los métodos de producción también deben documentar las medidas que se tomen para prevenir la contaminación cruzada de materiales de riesgo bajo por parte de materiales de riesgo alto durante el procesado.

## SEGUIMIENTO DEL MERCADO

### 1. Seguimiento del rendimiento

Los titulares de la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente y los fabricantes deben mantener un sistema de notificación de reacciones adversas y un mecanismo efectivo para la pronta retirada del producto. Ambos deberán someterse a auditorías por parte de organismos reguladores. En muchos países, el fabricante debe notificar todas las reacciones adversas inmediatamente a la autoridad reguladora, junto con las medidas que se hayan aplicado. Una alternativa que aplican ciertos países es que si en algún momento hay indicaciones que susciten dudas acerca de la pureza, la inocuidad, la potencia o la eficacia de un producto, o si parece que puede haber algún problema respecto a la preparación, el análisis o la distribución de un producto, el fabricante debe notificar de inmediato a las autoridades reguladoras tales circunstancias y las acciones que se hayan emprendido.

Después de la puesta en circulación de un producto, las autoridades competentes y el propio fabricante deben continuar realizando un seguimiento del rendimiento de dicho producto en condiciones de campo. Las quejas del consumidor pueden servir como fuente de información; sin embargo, dicha información debe ser investigada para determinar si las observaciones de las que se informa se relacionan con el uso del producto. Se debe informar a los usuarios de las vacunas veterinarias de los procedimientos adecuados para hacer las reclamaciones. Las autoridades competentes deben informar al fabricante del producto de todas las reclamaciones recibidas. Deben confirmar también si han recibido otras reclamaciones relacionadas con dicho producto y, de ser así, si el fabricante ha tomado las medidas oportunas. Si es necesario, los laboratorios de control designados por la autoridad competente pueden analizar muestras del lote/serie del producto en cuestión.

Los países exportadores e importadores deben cerciorarse de que los titulares de la aprobación reguladora o los fabricantes establezcan un sistema fiable de seguimiento de las notificaciones de reacciones adversas (vigilancia de una vacuna, control posterior a la aprobación) que permita la identificación, en las fases más tempranas posible, de cualquier problema grave que plantee la utilización de vacunas veterinarias. La vigilancia de las vacunas debe ser continua y estar incluida en todos los programas reguladores aplicables a las vacunas veterinarias, y en particular, a las vacunas vivas. Los titulares de la aprobación reguladora y los propios fabricantes desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de esta evaluación global continua de la vigilancia de una vacuna. Cuando se observa que un producto tiene un defecto de calidad, deben emprenderse acciones inmediatas para notificarlo a las autoridades en materia de sanidad animal, para retirar el producto del mercado y, si es posible, para informar a los usuarios finales.

### 2. Exigencia de cumplimiento

Los programas nacionales establecidos para asegurar la pureza, la inocuidad, la potencia y la eficacia de las vacunas veterinarias deben tener una autoridad legal suficiente como para garantizar el cumplimiento de las condiciones de la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente relativa al producto y demás requisitos del programa. El objetivo debe ser el cumplimiento voluntario con los requisitos reguladores establecidos. No obstante, cuando se produzcan incumplimientos, las autoridades competentes deberán tener autoridad legal suficiente para proteger la sanidad animal, la salud pública y el interés general. Para tal fin, es fundamental disponer de autoridad para inmovilizar, incautar y decomisar los productos que se consideren no útiles, contaminados,

peligrosos o dañinos. Bajo tal autoridad, el producto se puede inmovilizar durante cierto tiempo, y si durante ese tiempo no se procede al cumplimiento, las autoridades competentes puede solicitar autorización legal para su incautación y decomiso.

También se precisa autoridad para retirar o suspender las aprobaciones reguladoras de un establecimiento y/o producto, obtener una orden y detener la venta del producto. En el caso de incumplimientos graves o deliberados también pueden ser necesarias sanciones civiles o acciones penales.

## INSPECCIÓN DE LAS INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN

Las autoridades competentes nacionales deben llevar a cabo inspecciones exhaustivas de las instalaciones de los establecimientos que estén autorizados para producir productos biológicos para uso veterinario, con el fin de garantizar el cumplimiento de la Descripción de la Producción, los planos de las instalaciones y sus respectivas leyendas, así como los PNT y demás documentación relacionada con el proceso de fabricación. Estas inspecciones se deben llevar a cabo de forma periódica y deben permitir la evaluación de los puntos de fabricación respecto a las normas de las BPF.

Estas inspecciones pueden incluir elementos como los siguientes: cualificaciones del personal; mantenimiento de registros; higiene general y normas del laboratorio; procedimientos de producción; funcionamiento del equipo de esterilización, pasteurización, incubación y refrigeración; procedimientos de llenado, desecación y acabado; cuidados y controles de los animales; procedimientos de análisis, distribución y comercialización; y destrucción de producto.

Los aspectos relativos a la inspección de las instalaciones de producción y a los requisitos para los cuerpos de inspectores se describen en el capítulo 2.3.4.

## LECTURA ADICIONAL

Los siguientes textos se recomiendan porque contienen directrices sobre varios aspectos de la producción de vacunas.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2000). Title 9, Parts 1–199. US Government Printing Office, Washington DC, USA. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2006-title9-vol1/pdf/CFR-2006-title9-vol1-chapl.pdf> or ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS, accessed at [http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab\\_02.tpl](http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab_02.tpl)

EUROPEAN PHARMA COEIA 7.0. (2012). European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

ESPESETH D.A. (1993). Licensing Veterinary Biologics in the United States. The First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologics; and Free circulation of vaccines within the EEC. *Dev. Biol. Stand.*, **79**, 17–25.

ESPESETH D.A. & GOODMAN J.B. (1993). Chapter 13. *In*: Licensing and Regulation in the USA. Vaccines for Veterinary Application. Butterworth Heinemann, London, UK, 321–342.

EUROPEAN COMMISSION (2006). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex. Volumes 1–9. European Commission Enterprise and Industry DG; Directorate F – Consumer goods. Latest versions only available at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>.

GAY C.G. & ROTH H.J. (1994). Confirming the safety characteristics of recombinant vectors used in veterinary medicine: a regulatory perspective. *Recombinant vectors in vaccine development. Dev. Biol. Stand.*, **82**, 93–105.

ROTH H.J. & GAY C.G. (1996). Specific safety requirements for products derived from biotechnology. *In*: Veterinary Vaccinology, Pastoret P.-P., Blancou J., Vannier P. & Verschueren C., eds. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands.

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P. & VERSCHUEREN C., EDS (1997). *Veterinary Vaccinology*. Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands.

PIC/S GUIDE AVAILABLE AT THE FOLLOWING ADDRESS: WWW.PICScheme.ORG

USDA-APHIS<sup>2</sup>-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). *Categories of Inspection for Licensed Veterinary Biologics Establishments*. Veterinary Services Memorandum No. 800.91. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). *Veterinary Biological Product Samples*. Veterinary Services Memorandum No. 800.59. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). *Guidelines for Submission of Materials in Support of Licensure*. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.84. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). *Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.200, Efficacy Studies*. USDA-APHIS-Veterinary Biologics, 4700 River Road, Riverdale, Maryland 20737, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). *Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.201, Back Passage Studies*. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES (1964–1994). *Standard Assay Methods, Series 100–900*. National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1984). *Basic License Requirements for Applicants*. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.50. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1988). *Guidelines for the Preparation and Review of Labeling Materials*. Veterinary Services Memorandum No. 800.54. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17<sup>th</sup> Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

\*  
\* \*

**NB:** ADOPTADO POR PRIMERA VEZ EN 1996. ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES ADOPTADAS EN 2022.

---

2 Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA), Animal and Plant Health Inspection Services (APHIS). USDA-APHIS-Center for Veterinary Biologics Home Page: <http://www.aphis.usda.gov/vs/cvb/index.html>

## APÉNDICE 1.1.8.1.

# ANÁLISIS DEL RIESGO ASOCIADO A PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA USO VETERINARIO

---

### ASPECTOS GENERALES

Todos los productos, incluidos los biológicos, para uso veterinario derivados de animales tienen cierta capacidad de transmitir enfermedades de los animales. Tal capacidad depende de la naturaleza inherente al producto, de su procedencia, del tratamiento al que se haya podido someter y del objetivo para el cual se haya producido. En concreto, los productos biológicos para ser utilizados *in vivo* tienen más probabilidad de exposición a los animales y, por lo tanto, suponen un mayor riesgo. Los productos que se utilizan *in vitro* pueden introducir enfermedad en las poblaciones de animales debido a un uso deliberado o inadvertido *in vivo*, a la contaminación de otros productos biológicos o a la propagación por otros medios. Incluso los productos de diagnóstico e investigación pueden llegar a entrar en contacto directo con los animales. Los microorganismos exóticos, algunos de los cuales son altamente patógenos, que se manejen en contextos de investigación y de diagnóstico en países libres de la infección o de la enfermedad que ocasionan, podrían llegar a contaminar otros productos biológicos.

Las Autoridades Veterinarias de los países importadores deben informar de los requisitos de funcionamiento para la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente de los productos biológicos para uso veterinario. Cuando no puedan cumplirse tales requisitos, se puede limitar el suministro a centros registrados o para un uso *in vitro* o con fines no veterinarios.

\*  
\* \*

## APÉNDICE 1.1.8.2.

# ANÁLISIS DEL RIESGO ASOCIADO A LAS VACUNAS VETERINARIAS

---

## INTRODUCCIÓN

El análisis del riesgo asociado a las vacunas veterinarias debe basarse en los principios de garantía de la calidad, lo cual incluye el control de calidad durante la producción de las mismas. Las presentes recomendaciones tienen por principal objeto el riesgo asociado a la contaminación de las vacunas por agentes infecciosos y en particular el riesgo de importación de enfermedades exóticas. El mayor riesgo de introducción de una enfermedad en un país lo constituyen las importaciones de animales vivos o productos de origen animal y, en ocasiones muy infrecuentes, las vacunas de uso veterinario. Esas vacunas, no obstante, pueden ser contaminadas por agentes patógenos si los lotes de inóculo, las cepas, los cultivos celulares, los animales o los ingredientes de origen animal utilizados en la producción, como por ejemplo el suero fetal bovino, están contaminados o si se produce una contaminación cruzada durante el proceso de producción.

## PRINCIPIOS

Los países exportadores y los países importadores deben adoptar un sistema de clasificación de los riesgos asociados a las vacunas veterinarias que tenga en cuenta factores como, por ejemplo, los procedimientos de purificación aplicados.

Los países exportadores y los países importadores deben adoptar modelos de análisis de riesgos para abordar cada asunto y producto concreto. Dichos modelos deben comprender una evaluación científica del riesgo y procedimientos formalizados para hacer recomendaciones en materia de gestión del riesgo y para informar sobre el riesgo. La reglamentación de las vacunas veterinarias debe exigir la utilización de modelos cualitativos o cuantitativos.

El análisis del riesgo debe ser lo más objetivo y transparente posible. Para evaluar el riesgo se utilizarán, siempre que sea oportuno, métodos de análisis por etapas y árboles de situaciones hipotéticas, puesto que permiten identificar las etapas críticas de fabricación y de utilización de los productos en que aparecen los riesgos y ayudan a caracterizarlos.

Se puede llegar a las mismas conclusiones que con el análisis del riesgo empleando métodos distintos. En caso de que los métodos difieran entre países, se aplicará, siempre que sea posible, el concepto de equivalencia y se validarán los métodos para asegurarse que son de una sensibilidad comparable.

## PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

La fabricación de vacunas veterinarias tiene características particulares que deben tomarse en consideración al aplicar y evaluar el sistema de garantía de la calidad. Dado al gran número de especies animales existentes y de agentes patógenos asociados a ellas, la variedad de productos fabricados es muy amplia, mientras que el volumen de fabricación suele ser reducido; de ahí que se trabaje generalmente por grupo de productos. Además, debido a la naturaleza misma de la fabricación (fases de cultivo, ausencia de esterilización final, etc.), los productos deben protegerse especialmente bien contra la contaminación y la contaminación cruzada. El medio ambiente también debe ser protegido, especialmente cuando la fabricación requiere la utilización de agentes patógenos o de agentes biológicos exóticos, y el personal debe protegerse especialmente bien cuando la fabricación requiere la utilización de agentes biológicos patógenos para las personas.

Habida cuenta de todos estos factores y de la variabilidad inherente a los productos inmunológicos, el sistema de garantía de la calidad desempeña un papel sumamente importante. Es imprescindible que las vacunas se fabriquen con arreglo a un sistema codificado y reconocido que comprenda especificaciones en cuanto al equipo, las

instalaciones y la calificación del personal, así como en cuanto a la garantía de la calidad y la periodicidad de las inspecciones.

Debe instaurarse un sistema unánimemente aceptado de inspección de las instalaciones, llevada a cabo por inspectores cualificados y especializados, para garantizar la confianza.

## **INFORMACIÓN QUE DEBE PRESENTARSE AL SOLICITAR LA APROBACIÓN DE LA AUTORIDAD REGULADORA CORRESPONDIENTE EN EL PAÍS IMPORTADOR**

El fabricante o la Autoridad Veterinaria del país exportador deben comunicar al país importador la farmacopea que utiliza. El país importador necesita disponer de documentos sobre los métodos de control de la calidad empleados y sobre el origen de cada lote de materia prima. Para facilitar el análisis del riesgo se describirán detalladamente las principales etapas del proceso de fabricación de las vacunas veterinarias. El análisis del riesgo se concentrará en las partes de la solicitud de comercialización relacionadas con la calidad y la inocuidad. Las pruebas de inocuidad en laboratorio deberán aplicarse a las especies a las que se destina la vacuna y a las que no se destina, para obtener suficientes datos biológicos. Todos los procedimientos de control utilizados deberán corresponder al nivel científico alcanzado en el momento en que se emplearon y estar validados.

La descripción del método de elaboración del producto acabado debe comprender una caracterización de las sustancias necesarias para preparar los lotes de inóculo de trabajo, la descripción de los tratamientos aplicados a las materias primas para evitar la contaminación y una lista detallada de las etapas de la fabricación en que se toman muestras para realizar pruebas de control del proceso de fabricación.

El análisis del riesgo tendrá en cuenta los resultados de los controles efectuados durante la producción y del producto acabado, así como de su sensibilidad. También tendrá en cuenta todas y cada una de las etapas del procedimiento de control

## **CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS VETERINARIAS**

A efectos del análisis del riesgo, los países deben establecer un sistema de clasificación de las vacunas veterinarias basado en diversos criterios como, por ejemplo, los agentes patógenos utilizados como principio activo, sus características y el riesgo que representan.

Si se trata de vacunas que contienen vectores vivos, se debe evaluar la inocuidad del vector para las especies a las que se destina y a las que no se destina la vacuna, así como para las personas. Se debe vigilar atentamente cualquier modificación eventual del tropismo tisular o de la gama huéspedes del recombinante.

## **VIGILANCIA DE LAS VACUNAS**

Los países exportadores y los países importadores deben cerciorarse de que funcione un sistema seguro de vigilancia de las vacunas (control posterior a la aprobación) que permita la identificación precoz de cualquier problema grave que plantee la utilización de vacunas veterinarias. La vigilancia de las vacunas debe ser continua y estar incluida en todas las reglamentaciones de las vacunas veterinarias, en particular de las vacunas a base de vectores vivos.

## **INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO**

El fabricante o la Autoridad Veterinaria del país exportador facilitarán datos fidedignos que respalden las solicitudes de comercialización en los países importadores. Las Autoridades Veterinarias intercambiarán continuamente datos pertinentes sobre el análisis del riesgo, los cambios de la situación zoonosaria y la vigilancia de las vacunas.

\*  
\* \*