

CAPÍTULO 2.3.4.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA PRODUCCIÓN Y EL CONTROL DE CALIDAD DE LAS VACUNAS

RESUMEN

En este capítulo se establecen los requisitos para la fabricación y el control de calidad de las vacunas veterinarias de acuerdo con el Capítulo 1.1.8 Principios de producción de vacunas veterinarias. Los fabricantes deben emplear las recomendaciones como base para la elaboración de normas específicas adaptadas a sus necesidades individuales.

Las operaciones de producción deben seguir unos procedimientos claramente definidos que cumplan con los principios detallados en este capítulo con el fin de obtener productos de la calidad exigida de acuerdo con las autorizaciones de comercialización. La fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos tiene características especiales que deben tenerse en cuenta cuando se implementa y evalúa el sistema de garantía de calidad.

Debido al gran número de especies animales y de agentes patógenos relacionados con las mismas, la variedad de productos fabricados es muy grande y el volumen de fabricación suele ser bajo. Los productos deben protegerse frente a la contaminación orgánica o inorgánica y frente a la contaminación cruzada. El entorno también debe protegerse, sobre todo cuando se utilizan agentes biológicos patógeno o exóticos, y el personal debe protegerse frente a los agentes que resultan patógenos para el ser humano. Por lo tanto, resulta de importancia crucial el sistema de garantía de calidad.

El control de calidad afecta al muestreo, a las especificaciones y al análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y liberación para asegurar que se lleven a cabo las pruebas necesarias y relevantes, y que los materiales no se liberen para su uso ni los productos se liberen para su venta o suministro hasta que se haya comprobado que tienen la calidad necesaria. El control de calidad no termina en las pruebas de laboratorio, sino que afecta a todas las decisiones que pueden tener que ver con la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para que la operación de control de calidad sea satisfactoria. Es decir, el personal de producción y de gestión no puede coaccionar al personal de garantía de calidad a desviarse de las especificaciones o procedimientos aprobados.

1. Requisitos generales para la producción de vacuna

1.1. Principios

Las operaciones relacionadas con la producción deben seguir unos procedimientos actuales aprobados y que estén claramente definidos; deben cumplir con los siguientes principios para obtener productos de la calidad exigida y respetar lo establecido en las autorizaciones de fabricación y de comercialización correspondientes.

La fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos tiene características especiales que deben tenerse en cuenta a la hora de implementar y evaluar el sistema de garantía de calidad.

Debido a la gran cantidad de especies animales y de agentes patógenos relacionados con las mismas, la variedad de productos fabricados es muy grande y el volumen de fabricación suele ser bajo; de ahí que el trabajo en base a una campaña sea frecuente, fabricando una serie de lotes del mismo producto en secuencia en un periodo de tiempo dado seguido de un procedimiento de limpieza apropiado.

Además, dada la naturaleza de esta fabricación (pasos de cultivo, falta de esterilización terminal), los productos deben estar especialmente bien protegidos frente a la contaminación orgánica e inorgánica y frente a la contaminación cruzada. El entorno también debe protegerse, sobre todo cuando la fabricación implica el uso de agentes biológicos patógenos o exóticos, y el trabajador debe estar especialmente bien protegido cuando la fabricación implica el uso de agentes biológicos patógenos para el ser humano.

Estos factores, junto con la inherente variabilidad de los productos inmunológicos y el hecho de que para poder proporcionar una mera estimación de la calidad del lote entero las pruebas de control de calidad en el producto final resulten destructivas, hacen que el sistema de garantía de calidad adquiera una importancia crucial.

1.2. Generalidades

- i) Debe ser personal competente el que lleve a cabo y supervise la producción. Los trabajadores deben conocer la teoría subyacente a la práctica de su trabajo hasta el punto de poder predecir y prevenir problemas dentro del ámbito de su responsabilidad.
- ii) Toda la manipulación de materiales y productos, como la recepción y la cuarentena, el muestreo, la conservación, el etiquetado, la dispensación, el procesado, el envasado y la distribución deben llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos o instrucciones escritos aprobados y documentarse adecuadamente.
- iii) Todo el material de partida debe evaluarse para comprobar cómo la calidad puede afectar a la fabricación. Deben emprenderse medidas adecuadas cuando se observe que los materiales están afectados. Los materiales deben etiquetarse con las especificaciones prescritas.
- iv) Los materiales de partida y los productos finales deben someterse a una cuarentena física y administrativa inmediatamente después de su recepción o procesado, hasta que hayan sido liberados para su uso o distribución.
- v) En el momento de la recepción, los productos intermedios y sin envasar comprados como tales deben manipularse como si fueran materiales de partida.
- vi) Todos los materiales y productos deben conservarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para que se pueda realizar una segregación de lotes y una rotación de las reservas según los periodos de validez.
- vii) Cuando sea necesario deberán realizarse comprobaciones sobre el terreno y de las cantidades para asegurarse de que no hay discrepancias más allá de los límites aceptables.
- viii) No deben realizarse operaciones en distintos productos a la vez ni de manera consecutiva en la misma sala a no ser que el riesgo de mezcla o contaminación cruzada sea insignificante.
- ix) En cada fase del proceso, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana y de cualquier otro tipo. Debe establecerse un método de medición de la carga biológica en la instalación de producción.
- x) Cuando se trabaje con materiales y productos secos, deberán emprenderse precauciones especiales para prevenir la generación y diseminación de partículas de polvo. Ello es aplicable sobre todo a la manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.
- xi) Todos los materiales, recipientes de producto no envasado, elementos críticos del equipo y, cuando corresponda, las salas utilizadas, deberán estar en todo momento etiquetados o identificados de cualquier otra forma con una indicación del producto o material que se está procesando, su concentración (cuando sea aplicable) y el número de lote. Cuando sea aplicable, esta indicación también deberá mencionar la fase de producción.

- xii) Las etiquetas de los recipientes, equipo o instalaciones deberán ser claras, inequívocas y presentar el formato aprobado por la empresa. A menudo resulta útil emplear, además del texto, colores para indicar el estado (por ejemplo, en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio, etc.)
- xiii) Deben realizarse comprobaciones para asegurarse de que las cañerías y demás elementos del equipo que se utilice para el transporte de productos de una zona a otra están conectados adecuadamente.
- xiv) Debe evitarse al máximo el incumplimiento de las instrucciones y los procedimientos. Si se produce un desvío, este debe estar autorizado por escrito por la persona responsable autorizada, con la participación del departamento de control de calidad en la evaluación del efecto que tendrá en la calidad del producto y en el periodo de validez del producto. Las desviaciones respecto de la documentación aprobada por los organismos reguladores deben comunicarse a los mismos para que expidan una aprobación por escrito antes de la puesta en circulación del producto.
- xv) El acceso a las instalaciones de producción deberá restringirse al personal autorizado.
- xvi) En condiciones normales, deberá evitarse la producción de otros productos en las zonas destinadas a la producción de vacunas, para los cuales no se deberá utilizar el mismo equipo que para las vacunas.

1.3. Prevención de la contaminación cruzada en la producción

- i) La contaminación de un material de partida o de un producto por parte de otro material de partida u otro producto debe evitarse. El riesgo de contaminación cruzada accidental deriva de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, espráis u organismos de materiales y productos en proceso, de residuos en el equipo, residuos de excipientes o del envasado y de la indumentaria, la piel y el tracto respiratorio de los operarios. La importancia de este riesgo depende del tipo de contaminante y del producto que se esté contaminando. Entre los contaminantes más peligrosos, se encuentran las preparaciones biológicas que contienen microorganismos vivos.
- ii) La contaminación cruzada debe evitarse mediante medidas técnicas y organizativas adecuadas, como las siguientes:
 - a) produciendo en zonas distintas o por campañas (separación temporal) seguida de una limpieza adecuada;
 - b) proporcionando esclusas y extracción de aire adecuadas;
 - c) minimizando el riesgo de contaminación causado por la recirculación o re-entrada de aire no tratado o tratado de forma insuficiente; analizando periódicamente el aire;
 - d) manteniendo la indumentaria protectora dentro de las zonas en las que los productos con riesgo especial de contaminación cruzada se estén procesando;
 - e) usando procedimientos de limpieza y descontaminación de efectividad conocida, ya que la limpieza inefectiva del equipo es una causa frecuente de contaminación cruzada;
 - f) usando “sistemas cerrados” de producción;
 - g) realizando análisis para comprobar si hay residuos y contaminación, y utilizando en el equipo etiquetas que indiquen si se ha limpiado o no.
- iii) Las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su efectividad deben comprobarse periódicamente según procedimientos establecidos.

1.4. Materiales de partida

- i) La idoneidad de los materiales de partida debe definirse claramente mediante especificaciones escritas. En estas deben constar los datos del proveedor, el número de catálogo o de la parte, el método de fabricación, el origen geográfico y la especie animal de la cual derivan los materiales. Deben incluirse los controles que se deberán aplicar a los materiales de partida. Los controles microbiológicos son especialmente importantes.

- ii) Los resultados de las pruebas en los materiales de partida deben cumplir con las especificaciones. Cuando las pruebas precisen mucho tiempo (por ejemplo, huevos de parvadas SPF) puede ser necesario procesar los materiales de partida antes de disponer de los resultados de los controles analíticos. En estos casos, la liberación de un producto final está condicionada a que los resultados de las pruebas en los materiales de partida sean satisfactorios. Aunque los certificados de análisis del fabricante son útiles y pueden constituir un requisito para la aceptación, no pueden sustituir el análisis por parte del fabricante cuando estos resultados analíticos sean críticos para la aceptación.
- iii) Debe prestarse especial atención a conocer el sistema de garantía de calidad que el proveedor aplica al evaluar la disponibilidad de una fuente y el alcance de las pruebas de control de calidad exigidas.
- iv) El calor debe ser el método de elección para la esterilización de los materiales de partida y determinado tipo de equipamiento. Si es necesario, pueden emplearse otros métodos validados, como la irradiación. En el método del calor húmedo debe emplearse vapor vivo a una temperatura de al menos 120°C, y aplicarse durante al menos 30 minutos. El calor seco debe estar como mínimo a 160°C y aplicarse durante al menos 1 hora.

1.5. Medios de cultivo

- i) La capacidad de los medios de cultivo de permitir el crecimiento deseado y su efectividad deben validarse adecuadamente con antelación.
- ii) Los medios deben esterilizarse *in situ* o en el momento de su fabricación. El vapor presurizado es el método de elección. Los gases, los medios, los ácidos, las bases y los agentes antiespumantes u otros materiales que se introduzcan en los biorreactores deben ser estériles.

1.6. Lotes de siembra y sistema de bancos de células

Cuando sea necesario, deben consultarse las normas aplicables a los sistemas de bancos de células y de lotes de cultivo en cada una de las enfermedades, una información que se ofrece en los capítulos de enfermedades específicas el *Manual Terrestre*.

- i) Con el fin de impedir el desvío indeseado de las propiedades que resultan de repetidos subcultivos o múltiples generaciones, la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos obtenidos mediante cultivo microbiano, celular o tisular, o mediante la propagación en embriones y animales debe basarse en un sistema de pases limitados y controlados de los lotes de inóculo o los bancos de células con un máximo especificado.
- ii) El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o banco de células y el producto final debe cumplir siempre con lo que se establezca en el expediente de aprobación de la autoridad reguladora.
- iii) Los lotes de inóculo y los bancos de células debe caracterizarse adecuadamente y analizarse para comprobar si presentan contaminantes (ausencia de bacterias extrañas, hongos, micoplasmas y virus) y para asegurar su identidad, pureza, inocuidad y eficacia cuando las autoridades reguladoras así lo exijan. En los bancos de células también deben realizarse pruebas de cariología en el momento inicial y tras el número máximo de pases. Los organismos reguladores podrían exigir una prueba de confirmación. Deben establecerse los criterios de aceptación para los nuevos lotes de siembra. Los lotes de siembra y los bancos de células deben establecerse, conservarse y utilizarse de tal forma que se minimicen los riesgos de contaminación o de una posible alteración. Durante el establecimiento del lote de siembra o del banco de células, no debe manipularse simultáneamente en la misma zona ni por parte de la misma persona ningún otro material vivo o infeccioso (como líneas víricas o celulares).
- iv) El establecimiento del lote de siembra y del banco de células deben realizarse en un entorno adecuado para proteger el lote de siembra y el banco de células y, si resulta aplicable, el personal que lo manipule y el medio externo. El lote primario o el banco de células deben consistir en un solo lote uniforme o una serie que se hayan mezclado y envasado en recipientes en forma de un solo lote o serie.

- v) Solo el personal autorizado podrá manipular el material, y esta manipulación deberá realizarse bajo la supervisión de una persona competente. Cada lote de siembra y banco de células deberán conservarse a la temperatura que garantice una degradación insignificante con cuidado de evitar errores por confusión o contaminación cruzada. Es aconsejable dividir los lotes de siembra y los bancos de células y conservar las partes en distintos lugares de tal forma que se minimice el riesgo de perderlo todo. Deberá realizarse un seguimiento del equipo de conservación para comprobar si funciona bien y si está conectado a un sistema de alarma que permita la notificación inmediata en caso de avería.

1.6.1. Inóculos primarios e inóculos de trabajo

- i) Debe establecerse un inóculo primario (cultivo de referencia, cepa parental) para que cada microorganismo que se utilice en la producción de un producto sirva de como fuente de inóculo para la inoculación de todos los cultivos de producción. Deben llevarse registros de la fuente de inóculo primario. Deben establecerse para cada inóculos los números máximo y mínimo de pases que pueden emplearse para la producción, y especificarse en los documentos de producción aprobados por la autoridad reguladora correspondiente relativos al procedimiento.
- ii) Pueden prepararse inóculos de trabajo y de producción a partir del inóculo primario mediante subcultivo. Empleando un inóculo primario y limitando el número de pases del microorganismo del inóculo de esta forma se contribuye a mantener uniformidad y constancia en la producción.
- iii) Debe describirse el origen, la forma y las condiciones de conservación del material de siembra (congelado o desecado y conservado a bajas temperaturas, como -40°C o -70°C , o en otras condiciones que se consideren óptimas para mantener la viabilidad). Los recipientes para la conservación deberán estar suficientemente sellados y claramente etiquetados. Las condiciones de conservación deberán controlarse debidamente. Deberá llevarse un inventario, en el que constarán todos los recipientes. Para las cajas y los recipientes tal vez sea necesario un precinto de garantía.
- iv) En el caso de los microorganismos modificados genéticamente, deberá identificarse la fuente del/los gen/es para los antígenos inmunógenos y el microorganismo vector. Además, deberán proporcionarse las secuencias génicas que se introduzcan en el genoma del microorganismo del inóculo durante la modificación.

1.6.2. Reservas de células primarias

- i) Cuando al preparar un producto se utilizan cultivos celulares, debe establecerse una reserva de células primarias (MCS, siglas de la expresión en inglés *Master Cell Stock*) para cada tipo de célula que se use. Deben llevarse registros de la procedencia de la reserva de células primarias. Para cada producto, deberán establecerse los números máximo y mínimo de pases de las células que puedan aplicarse a la producción, y especificarse en los documentos aprobados. Cada MCS debe caracterizarse para asegurar su integridad, y su estabilidad genética debe demostrarse mediante subcultivo, desde el primer al último pase empleado para la producción. El cariotipo del MCS debe demostrar ser estable con un bajo nivel de poliploidía. Debe demostrarse la ausencia de oncogenicidad y de tumorigenicidad mediante estudios *in vivo* en las especies correspondientes empleando el máximo número de pases celulares que pueda emplearse para la producción. La pureza de las MCS debe establecerse mediante análisis para garantizar la ausencia de bacterias extrañas, hongos, micoplasmas y virus.

1.6.3. Células primarias

- i) Las células primarias se definen como una combinación de células originales derivada de tejido normal hasta el décimo subcultivo (incluido) empleado en la producción de productos biológicos.
- ii) En el caso de los productos que vayan a utilizarse en aves de corral, estas células suelen obtenerse de huevos embrionados SPF de gallina que se han originado en una parvada no vacunada sometida a seguimiento microbiológico intensivo.

- iii) Otras células primarias derivan de tejido normal de animales sanos y se analizan para comprobar si presentan contaminación por los microorganismos correspondientes, como bacterias, hongos, micoplasmas o agentes citopáticos o inductores de hemadsorción u otros virus extraños. El uso de células primarias tiene un riesgo inherentemente mayor de introducir agentes extraños en comparación con el uso de líneas celulares y debe evitarse cuando existan métodos alternativos de producir vacunas efectivas. De hecho, en casos excepcionales, ciertas autoridades del control solo permiten el uso de células primarias.

1.6.4. Huevos embrionados

- i) Los huevos embrionados también suelen utilizarse en la producción de productos biológicos. Deben derivar de parvadas de pollos SPF en las que se hayan realizado controles intensivos para descartar agentes infecciosos y que no hayan sido vacunadas; o, cuando esté justificado (por ejemplo, en el caso de la producción de ciertas vacunas inactivadas), y de acuerdo con la autorización de comercialización, de parvadas de pollos sanos. La vía de inoculación del huevo y la elección del tipo de huevos con los que se trabajará dependen del microorganismo que se vaya a propagar. Los organismos reguladores podría tener requisitos relativos al origen de los huevos, así como exigir determinadas pruebas a los productos cultivados en dichos huevos como requisito para la puesta en circulación del producto.

1.7. Principios de funcionamiento

- i) Durante los procesos de fabricación deben evitarse o minimizarse la formación de gotitas y la producción de espuma. La centrifugación y el mezclado que pueden comportar la formación de gotitas deben llevarse a cabo en zonas sometidas a la contención adecuada o limpias para impedir la transferencia de microorganismos vivos.
- ii) Los derrames accidentales, sobre todo de microorganismos vivos, debe afrontarse con rapidez y seguridad. Para cada microorganismo deben establecerse unos procedimientos de descontaminación y validarse. Cuando se trate de distintas cepas de una sola especie bacteriana o de virus muy similares entre ellos, el proceso deberá validarse respecto a uno solo de ellos, a no ser que haya motivos para creer que entre ellos puedan haber una resistencia significativamente distinta al agente utilizado.
- iii) Las operaciones que impliquen la transferencia de materiales, como los medios, los cultivos o los productos estériles, deben llevarse a cabo en sistemas cerrados y pre-esterilizados siempre que sea posible. Cuando no lo sea, las operaciones de transferencia deberán protegerse mediante cabinas de flujo laminar.
- iv) La adición de medios o cultivos a los biogeneradores (fermentadores) y a otros recipientes debe realizarse en condiciones totalmente controladas para asegurarse de que se impide la contaminación. Debe procederse con cuidado para asegurar que los recipientes estén bien conectados entre ellos cuando se añaden cultivos.
- v) Cuando resulte necesario, por ejemplo, cuando en una sola zona haya dos o más fermentadores, el muestreo y los puertos de adición, así como los conectores (tras la conexión, antes de que el producto fluya y de nuevo antes de la desconexión) deben esterilizarse con vapor.
- vi) Antes de ser extraídos de una zona sometida a contención, la documentación, el equipo, el material de vidrio, las superficies externas de los recipientes de producto y otros materiales similares deberán desinfectarse empleando un método validado. Solo el personal mínimo indispensable para realizar las operaciones que indican las normas de BPF podrá entrar en la zona y salir de la misma. Si está claramente contaminada, por ejemplo, por derrames o aerosoles, o si el microorganismo en cuestión es exótico, la documentación deberá desinfectarse adecuadamente con los sistemas que se emplearían para el resto del equipo o bien se transferirá la información mediante fotocopia o fax.
- vii) Los residuos, líquidos o sólidos, como los que proceden de trabajar con huevos, los frascos de cultivo celular desechables, los cultivos o agentes biológicos que se vayan a tirar, deben esterilizarse o desinfectarse antes de ser extraídos de una zona sometida a contención. No

obstante, en algunos casos pueden resultar adecuadas alternativas como los recipientes o canalizaciones sellados.

- viii) Los artículos y materiales, como la documentación, que entren en una zona de producción deben controlarse exhaustivamente para asegurarse de que solo se introducen elementos relacionados con la producción. Debe disponerse de un sistema que asegure que los artículos y materiales que entran en una sala coinciden con los que se extraen posteriormente de la misma, de tal forma que no se produzca acumulación.
- ix) Los artículos y materiales termoestables que entren en una zona limpia o en una zona sometida a contención deben hacerlo a través de un autoclave u horno de doble entrada. Los artículos y materiales termolábiles deben entrar a través de una esclusa con puertas enclavadas, en la que se desinfectarán. La esterilización de los artículos y los materiales en otro lugar resultará aceptable solo si se envuelven con una doble capa y entran a través de una esclusa con las adecuadas precauciones.
- x) Durante la incubación, deben establecerse precauciones para evitar la contaminación o confusión. Debe disponerse de un procedimiento de limpieza y desinfección para las incubadoras. Los recipientes de las incubadoras deben etiquetarse con detalle y claridad.
- xi) A excepción de la mezcla y las posteriores operaciones de llenado (o cuando se empleen sistemas totalmente cerrados) en una sala de producción solo podrá manipularse un agente biológico vivo a la vez. Las salas de producción deben desinfectarse con efectividad entre la manipulación de distintos agentes biológicos vivos.
- xii) Los productos deben inactivarse añadiendo inactivante acompañado de la suficiente agitación, en el momento y en las condiciones especificados. A continuación, la mezcla debe transferirse a un segundo vaso estéril, a no ser que el tamaño y forma del recipiente permitan que se invierta y agite fácilmente de tal forma que se puedan humedecer todas las superficies internas con el cultivo final o la mezcla inactivada.
- xiii) Los recipientes que contengan productos inactivados no deben abrirse ni muestrearse en zonas que contengan agentes biológicos vivos. Todos el procesado posterior de los productos inactivados debe tener lugar en zonas limpias (como se indica en el párrafo relativo a la preparación aseptica) o en equipo cerrado destinado a productos inactivados.
- xiv) Los métodos de esterilización, desinfección y eliminación e inactivación de los virus deben validarse.
- xv) El llenado debe realizarse cuanto antes tras la producción. Los recipientes de producto no envasado deben sellarse, etiquetarse debidamente y conservarse en las condiciones de temperatura especificadas.
- xvi) Debe disponerse de un sistema para asegurar la integridad y cierre de los recipientes tras el llenado.
- xvii) El tapado de los viales que contengan agentes biológicos vivos debe realizarse de tal forma que se impida la contaminación de otros productos o el escape de agentes vivos hacia otras zonas del medio externo.
- xviii) Puede transcurrir cierto tiempo entre el llenado de los recipientes finales y su etiquetado y envasado. Deben especificarse los procedimientos necesarios para la conservación de recipientes no etiquetados para mantener el control del proceso y para asegurar unas condiciones de conservación satisfactorias. Debe prestarse especial atención a la conservación de productos termolábiles o fotosensibles. Las temperaturas de conservación deben especificarse y debe realizarse un seguimiento de las mismas.
- xix) En cada etapa de la producción, el rendimiento debe coincidir con el que se espere del proceso en cuestión. Las posibles discrepancias deben investigarse.

2. Normas relativas al control de calidad

2.1. Principios

El control de calidad se aplica al muestreo, a las especificaciones y al análisis, así como a la organización, la documentación y la liberación que aseguran que se lleven a cabo las pruebas necesarias y pertinentes, y que los materiales no se liberen para ser utilizados o que los productos no se liberen para ser vendidos o suministrados hasta que se haya comprobado que tienen una calidad satisfactoria.

El control de calidad no se restringe a las operaciones de laboratorio, sino que se aplica en todas las decisiones que pueden tener que ver con la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para que el control de calidad se realice adecuadamente.

2.2. Normas generales relativas a los medicamentos veterinarios, incluidas las vacunas

- i) Cada titular de una aprobación de la autoridad reguladora correspondiente debe disponer de un departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de todos los demás, y hallarse bajo la autoridad de una persona con la cualificación necesaria y que tenga apoyo laboratorial suficiente. Debe disponerse de los recursos suficientes para garantizar que todos los requisitos relativos al control de calidad se cumplan de forma efectiva y fiable.
- ii) El jefe del departamento de control de calidad en general tiene las siguientes responsabilidades:
 - a) aprobar o rechazar, según valore la idoneidad de materiales de partida, material de envasado y producto intermedio, sin envasar y terminado;
 - b) evaluar los registros de los lotes;
 - c) garantizar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
 - d) aprobar las especificaciones, las instrucciones relativas al muestreo, los métodos analíticos y otros procedimientos relativos al control de calidad;
 - e) aprobar y realizar un seguimiento de los analistas de los contratos;
 - f) comprobar el mantenimiento de su departamento, instalaciones y equipo;
 - g) asegurar que se realizan las validaciones correspondientes;
 - h) asegurar que la formación inicial y continua del personal del departamento se lleva a cabo y se adapta a las necesidades
- iii) El departamento de control de calidad podría tener otros deberes, como establecer, validar e implementar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de los materiales y productos, proporcionar formación y PNT o Directivas a los departamentos para asegurar el correcto etiquetado de los recipientes de los materiales y productos, asegurar el seguimiento de la estabilidad de los productos y participar en la investigación de las reclamaciones relacionadas con la calidad del producto. Todas estas actividades deben realizarse con arreglo a unos procedimientos escritos y deben registrarse.
- iv) La evaluación del producto terminado debe incluir todos los factores relevantes, incluidas las condiciones de producción, los resultados de las pruebas que se realicen durante el proceso, una revisión de la documentación relativa a la fabricación (incluido el envasado), el cumplimiento con las especificaciones aplicables al producto terminado y el examen del producto terminado.
- v) Los controles que se realizan durante el proceso garantizan la calidad de los productos. Estos controles deben realizarse en la fase de producción adecuada.
- vi) Durante un proceso productivo, puede existir un requisito de seguimiento continuo de los datos, por ejemplo, de seguimiento de los parámetros físicos durante la fermentación.
- vii) El cultivo continuo de productos biológicos es una práctica habitual y debe prestarse especial atención a los requisitos de control de calidad que derivan de este tipo de método productivo.

2.3. Buenas prácticas para el control de calidad en los laboratorios

- i) Las instalaciones y el equipo de laboratorio destinados al control de calidad deben cumplir con los requisitos generales y específicos de las zonas de control de calidad que se indican en este capítulo.
- ii) El personal, las instalaciones y el equipo deben ser los adecuados para las tareas y la escala a la que vaya a trabajarse durante la fabricación. El uso de laboratorios externos, de conformidad con los principios que se indican en el Capítulo 2.3.3 *Requisitos mínimos para la organización y la gestión de una instalación de fabricación de vacunas*, Apartado 4. *Normas relativas a las actividades subcontratadas*, puede resultar aceptable por motivos documentados.

2.3.1. Documentación

- i) La documentación del laboratorio debe cumplir con los principios que se indican en el Capítulo 2.3.3, Apartado 3 *Normas relativas a la documentación*. Los siguientes datos deben ser accesibles para el departamento de control de calidad:
 - a) especificaciones;
 - b) procedimientos de muestreo;
 - c) procedimientos y registros del análisis (incluidos las hojas de cálculo analítico y los cuadernos de laboratorio);
 - d) informes o certificados de los análisis;
 - e) datos del seguimiento medioambiental, cuando sean necesarios;
 - f) registros de validación de los métodos analíticos, cuando corresponda;
 - g) procedimientos para la calibración de los instrumentos y el mantenimiento del equipo, y registros de los mismos.
- ii) Toda documentación relativa al control de calidad perteneciente a un registro de un lote debe conservarse durante un año tras la fecha de caducidad del lote y durante al menos cinco años tras la certificación. Los requisitos relativos a la conservación de registros pueden ser especificados por el organismo regulador correspondiente o bien constar en la legislación nacional.
- iii) En algunos tipos de datos (como los resultados de pruebas analíticas, de rendimiento y de los controles medioambientales) se recomienda que los registros se guarden de tal forma que se pueda evaluar su tendencia.
- iv) Además de la información que forma parte del registro del lote, deben guardarse y disponerse de otros datos originales, como los de los cuadernos o los registros de laboratorio

2.3.2. Muestreo

- i) La obtención de muestras debe realizarse con arreglo a unos procedimientos escritos en los que se deberá describir:
 - a) el método de muestreo;
 - b) el equipo que debe utilizarse;
 - c) la cantidad de muestra que debe obtenerse;
 - d) las instrucciones respecto a las posibles subdivisiones de la muestra;
 - e) el tipo y condiciones del recipiente que debe utilizarse para la muestra;
 - f) la identificación de los recipientes muestreados;
 - g) todas las posibles precauciones que deban observarse, sobre todo con respecto al muestreo de materiales estériles o nocivos;
 - h) las condiciones de conservación;
 - i) las instrucciones de limpieza y conservación del equipo utilizado para el muestreo.

- ii) El personal de control de calidad debe poder acceder a las zonas de producción para tomar muestras e investigar.
- iii) Las muestras se conservan; en primer lugar, para proporcionar una muestra para las pruebas analíticas, y en segundo lugar, para proporcionar una parte representativa del producto totalmente terminado. Por lo tanto, las muestras se engloban en dos categorías:
 - a) *Muestra de referencia*: una muestra de un lote de material de partida, material de envasado o producto terminado que se conserva por si es necesario analizarla en algún momento del periodo de validez del lote del que procede.
 - b) *Muestra de retención*: una muestra de una unidad totalmente envasada de un lote de producto terminado.

Se conservan con fines de identificación y de re-análisis durante el periodo de validez del producto o después del mismo. El número de muestras conservadas podría ser especificado por la autoridad reguladora correspondiente, de lo contrario, podrían tener que ser conservadas como mínimo por duplicado.

- iv) Deben seleccionarse muestras de cada lote o serie de productos. La persona que realice la selección debe escoger recipientes finales representativos de cada lote o serie y conservar estas muestras a la temperatura recomendada en la ficha técnica. El productor debe conservar estas muestras de reserva a la temperatura de conservación recomendada durante un mínimo de 12 meses tras la fecha de caducidad que se indica en la ficha técnica, de tal forma que se disponga de las mismas para contribuir a evaluar la causa de posibles problemas en su uso comunicados por los usuarios. Las muestras deben guardarse en una zona segura y en la que se evite su manipulación.
- v) Tal vez sea necesario conservar muestras de productos intermedios en cantidad suficiente y en las condiciones de conservación adecuadas para poder repetir o confirmar un control de un lote.
- vi) Las muestras deben ser representativas del lote de materiales o productos del que se toman. También pueden tomarse otras muestras para realizar un seguimiento de la parte de un proceso sometida a más tensión (por ejemplo, el principio o final de un proceso).
- vii) Los recipientes que contengan las muestras deben etiquetarse con datos sobre el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los recipientes de los cuales se han obtenido las muestras.

2.3.3. Análisis

- i) Los métodos analíticos deben validarse. Todas las operaciones analítica que se describen en los documentos de la aprobación de la autoridad reguladora correspondiente deben llevarse a cabo según los métodos aprobados.
- ii) Los resultados obtenidos y los cálculos relacionados deben comprobarse y registrarse como satisfactorios o no satisfactorios. Si no son satisfactorios, podrían emprenderse acciones en función de los procedimientos del fabricante.
- iii) Los registros deben incluir al menos los siguientes datos:
 - a) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, la forma de administración;
 - b) el número de lote y, cuando corresponda, el fabricante o proveedor;
 - c) referencias a las especificaciones y los procedimientos de análisis pertinentes;
 - d) los resultados de las pruebas, incluidas observaciones y cálculos, y referencias a todos los certificados de análisis;
 - e) las fechas de análisis;
 - f) las iniciales de las personas que han realizado la prueba;
 - g) las iniciales de las personas que han verificado la prueba y los cálculos, según corresponda;
 - h) una declaración clara de la liberación o rechazo (u otra decisión respecto al estado del producto) y la firma fechada de la persona responsable.

- iv) Todos los controles y procedimientos realizados durante el proceso deben llevarse a cabo según los métodos autorizados por el departamento de control de calidad y los resultados deben registrarse.

2.4. Pruebas en lotes de productos inmunológicos

- i) Puede ser necesario retener muestras de productos intermedios en cantidades suficientes y en las condiciones de conservación adecuadas para repetir o confirmar el control realizado en un lote.
- ii) Puede ser exigible el seguimiento continuo de datos durante un proceso de producción, por ejemplo, el seguimiento de los parámetros físicos durante la fermentación.
- iii) El cultivo continuo de productos biológicos es una práctica frecuente y deben tenerse muy en cuenta los requisitos de control de calidad que derivan de este tipo de método productivo.

2.4.1. Liberación de lotes o series para su distribución

- i) Antes de la liberación, el fabricante debe comprobar en todos los lotes o series la pureza (la inocuidad, se es necesario) y la potencia, y llevar a cabo cualquier otra prueba que se indique en la Descripción de la Producción de la empresa o en otros documentos relativos al proceso de fabricación del producto en cuestión. En los países en los que se dispone de programas reguladores que incluyan un re-análisis solicitado por la autoridad oficial del control (análisis de comprobación) de los productos finales, también deben enviarse muestras de cada lote o serie para que las autoridades competentes las analicen en los laboratorios del estado. Si se obtienen resultados insatisfactorios en las pruebas realizadas, ya sean las del fabricante o las de las autoridades competentes, dicho lote o serie no podrá ser liberado. En tales casos, resultará prioritario el análisis de comprobación de lotes o series posteriores por parte de las autoridades competentes.

2.4.1.1. Prueba de pureza en los lotes o series

- i) La pureza viene determinada por el análisis de gran variedad de contaminantes. Las pruebas para detectar contaminantes se realizan en: inóculos primarios, células primarias, MCS, ingredientes de origen animal si no se someten a esterilización (por ejemplo, suero fetal bovino, albúmina bovina o tripsina) y cada lote o serie de productos finales antes de ser liberados.
- ii) Los procedimientos de las pruebas de pureza se detallan en el Capítulo 1.1.9 *Pruebas de esterilidad y ausencia de contaminación en los materiales biológicos de uso veterinario*.
- iii) Los procedimientos que se utilizan para proporcionar pruebas de que el suero fetal o de ternero y otros ingredientes de origen bovino están libres de pestivirus son de gran importancia y deben estar bien documentados.
- iv) Las pruebas que deben utilizarse para comprobar la pureza dependen del tipo de producto y deben indicarse en la Descripción de la Producción o en otros documentos relativos al proceso de fabricación.
- v) Dado que no se han desarrollado pruebas para la detección de los agentes TSE en los ingredientes de origen animal, los fabricantes de vacuna deben documentar en sus Descripciones de la Producción o en sus PNT las medidas que han implementado para minimizar el riesgo de tal contaminación en los ingredientes de origen animal.

Esto se basa en tres principios:

- a) en primer lugar, en la verificación de que la fuente animal de todos los ingredientes de origen animal de las instalaciones de producción procede de países en los que se ha reconocido el mínimo riesgo posible de encefalopatía espongiforme bovina;
- b) en segundo lugar, en que los tejidos u otras sustancias empleados están reconocidos como de riesgo bajo o insignificante de contener agentes TSE;

- c) en tercer lugar, cuando corresponda, en que los procesos que se aplican al material se han validado en cuanto a inactivación de agentes TSE. Los métodos de producción también deben documentar las medidas que se emprendan para prevenir la contaminación cruzada entre materiales de riesgo bajo y materiales de riesgo mayor durante el procesado.

2.4.1.2. Pruebas de inocuidad en lotes o series

- i) Muchas autoridades reguladoras no exigen pruebas de inocuidad para poner en circulación cada lote o serie cuando se utiliza el sistema de lotes de siembra. Otras autoridades reguladoras podrían eximir de las pruebas de inocuidad por lotes en animales de las especies de destino de acuerdo con las Directrices VICH 50 y 55 y eximir de las pruebas de inocuidad por lotes con animales de laboratorio de acuerdo con la VICH GL59 cuando existan métodos alternativos.
- ii) Cuando son necesarios, se emplean procedimientos estándar para pruebas de inocuidad en ratones, cobayas, gatos, perros, caballos, cerdos y ovejas y, en general, se llevan a cabo empleando menos animales de los que se utilizan en las pruebas de inocuidad exigidas para la autorización. Los lotes o series se consideran satisfactorios si las reacciones locales y sistémicas a la vacunación con el producto del lote o serie liberado concuerdan con las descritas en el expediente de aprobación de la autoridad reguladora correspondiente y en la literatura relativa al producto.

2.4.1.3. Pruebas de potencia en los lotes o series

- i) Las pruebas de potencia en lotes o series, exigidas para cada lote o serie antes de la liberación, están pensadas para compararlas con los estudios de eficacia de la vacunación de los animales de especies diana tras la exposición a los agentes patógenos en cuestión.
- ii) En el caso de los productos víricos o bacterianos inactivados, pueden llevarse a cabo pruebas de potencia en el laboratorio o en animales hospedadores, o mediante métodos cuantitativos *in vitro* que se hayan validado de forma fiable para poder ser comparados con la cuantificación *in vitro* de antígeno/s importante/s con eficacia *in vivo*.
- iii) La potencia de las vacunas vivas suele medirse a través de recuentos bacterianos o de la titulación vírica.
- iv) También deben analizarse las vacunas de ADN recombinante o basadas en biotecnología. Los microorganismos vivos modificados genéticamente pueden cuantificarse como cualquier otra vacuna viva mediante titulación, y los productos expresados de la tecnología recombinante se cuantifican mediante pruebas *in vitro*, lo cual puede ser más fácil de realizar que las pruebas que se llevan a cabo en antígenos cultivados de forma natural, dada la purificación del producto deseado durante el proceso.
- v) Para que una vacuna bacteriana viva pueda liberarse con fines de comercialización, el recuento bacteriano debe ser más alto que el que se haya comprobado que es protector en la prueba de inmunogenicidad (eficacia) del inóculo primario, con el fin de asegurar que en cualquier momento antes de la fecha de caducidad, el recuento será de al menos una cantidad equivalente a la que se utiliza en la prueba de inmunogenicidad.
- vi) Para que una vacuna vírica viva pueda liberarse, el título vírico deberá, por norma general, ser lo suficientemente mayor que el que se haya comprobado que es protector según la prueba de inmunogenicidad del inóculo primario, con el fin de asegurar que en cualquier momento antes de la fecha de caducidad, el recuento será de al menos una cantidad equivalente a la que se utiliza en la prueba de inmunogenicidad.
- vii) Algunas autoridades responsables del control exigen un contenido bacteriano o vírico más alto que los comentados. Es evidente que el título de liberación adecuado depende principalmente de la potencia exigida y, de forma secundaria, de la tasa de

degradación de las bacterias o virus de la vacuna, como se indica en la prueba de estabilidad.

- viii) Las autoridades competentes han elaborado y publicado los requisitos estándar relativos a pruebas de potencia para distintos tipos de vacunas. Estas pruebas se indican en la parte 113 del Título 9 del CFR, en la Farmacopea Europea y en este *Manual Terrestre*.

2.4.2. Otras pruebas

- i) En función de la forma de la vacuna que se produzca, pueden estar indicadas ciertas pruebas y deben indicarse, según corresponda, en la Descripción de la Producción o en otros documentos relativos al proceso de fabricación.

Estas pruebas pueden estar relacionadas con:

- a) El nivel de humedad de los productos deshidratados,
- b) El nivel de inactivante residual en los productos inactivados,
- c) La inactivación completa de los productos inactivados,
- d) El nivel de conservantes y de antibióticos permitidos,
- e) La estabilidad física de los adyuvantes,
- f) La retención del vacío en los productos deshidratados,
- g) Un examen físico general de la vacuna final.

Las pruebas destinadas a estos objetivos también se indican en este *Manual Terrestre*.

- ii) Las muestras que se tomen para las pruebas de esterilidad deben ser representativas de todo el lote, pero en concreto deben incluir partes del lote que se considere que tienen un riesgo máximo de contaminación; por ejemplo, en el caso de los productos que se han envasado de forma aséptica, deben tomarse muestras de los envases llenados al principio y al final del lote y después de toda posible intervención
- iii) La prueba de esterilidad aplicada al producto final solo debe considerarse un último recurso en una serie de medidas de control destinadas a asegurar la esterilidad. Esta prueba debe validarse para cada producto.

*
* *

NB: ADOPTADO POR PRIMERA VEZ EN 2016. ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES ADOPTADAS EN 2022.