



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 5: Fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

CORREO ELECTRÓNICO

sgicm@aemps.es

Principio

La fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios tiene características especiales que deben tenerse en cuenta cuando se implemente y evalúe el sistema de Garantía de Calidad.

Debido al gran número de especies animales y agentes patógenos relacionados con ellas, la variedad de productos fabricados es muy amplia y el volumen de fabricación es a menudo bajo; por ello, es normal trabajar por campañas. Además, por la misma naturaleza de su fabricación (fases de cultivo, falta de esterilización final, etc.), los productos deben estar especialmente bien protegidos frente a la contaminación y a la contaminación cruzada. También debe protegerse el ambiente, especialmente cuando la fabricación implique el uso de agentes biológicos patógenos o exóticos, y el trabajador debe disponer de una protección especialmente eficaz cuando la fabricación implique el uso de agentes biológicos patógenos para el hombre.

Estos factores, junto con la inherente variabilidad de los medicamentos inmunológicos veterinarios y la relativa ineficacia, en particular, de las pruebas de control de calidad sobre el producto final para dar información adecuada acerca de los productos, hacen que el papel del sistema de Garantía de Calidad sea de la mayor importancia. Nunca se insistirá bastante en la necesidad de mantener un control de todos los aspectos de las Normas de Correcta Fabricación que a continuación se detallan, así como de los que se subrayan en esta guía. En particular, es importante que los datos producidos por el control de los diversos aspectos de las NCF (equipos, instalaciones, producto, etc.) sean rigurosamente evaluados y se tomen decisiones bien formadas que den lugar a medidas adecuadas, guardando registro de aquéllas.

Personal

1. Se dará información y entrenamiento adecuados en higiene y microbiología a todo el personal (incluso el de limpieza y mantenimiento) empleado en aquellas áreas en que se fabriquen productos inmunológicos. Este personal recibirá además formación específica acerca de los productos con los que trabaja.

2. El personal responsable será oficialmente formado en algunos de los siguientes campos o en todos ellos: bacteriología, biología, biometría, química, inmunología, medicina, parasitología, farmacia, farmacología, virología y medicina veterinaria y deberá tener también un conocimiento adecuado de las medidas de protección ambiental.

3. Se protegerá al personal frente a posibles infecciones por los agentes biológicos utilizados en la fabricación. En el caso de agentes biológicos cuya patogenia para los seres humanos se conoce, se tomarán las medidas adecuadas para evitar la infección del personal que trabaja con dicho agente o con animales de experimentación.

Cuando proceda, se vacunará al personal y se le someterá a examen médico.

4. Se tomarán las medidas adecuadas para evitar que los agentes biológicos sean sacados fuera de la instalación de fabricación por personal que actúe como portador. En relación con el tipo de agente biológico, dichas medidas pueden incluir cambio completo de la vestimenta y ducha obligatoria antes de salir del área de producción.

5. En los productos inmunológicos, el riesgo de contaminación o de contaminación cruzada por el personal tiene importancia particular.

Se puede conseguir evitar la contaminación por el personal mediante un conjunto de medidas y procedimientos que garanticen el uso de vestimenta protectora adecuada durante las diferentes etapas del proceso de producción.

Se puede conseguir la prevención de contaminación cruzada por el personal implicado en la producción mediante un conjunto de medidas y procedimientos que garanticen que no pasarán de un área a otra salvo que hayan tomado las medidas adecuadas para eliminar el riesgo de contaminación. Durante un día de trabajo, el personal no pasará de áreas en que es probable la contaminación con organismos vivos o en que se albergan animales a aquellas instalaciones en las que se manejan otros productos u organismos. Si es inevitable este paso, el personal implicado en cada una de las etapas de producción seguirá procedimientos de descontaminación claramente definidos incluidos el cambio de vestimenta y calzado y cuando sea necesario, la ducha.

No se considerará en situación de riesgo de contaminación el personal que entre en un área confinada en la que no se hayan manejado organismos en operaciones en circuitos abiertos en las doce horas anteriores con el fin de controlar cultivos en frascos sellados, con superficie descontaminada, salvo que el organismo implicado sea un organismo exótico.

Instalaciones

6. Se diseñarán las instalaciones de forma que se controle tanto el riesgo del producto como el del medio ambiente.

Esto puede conseguirse usando áreas confinadas, limpias, limpias/confinadas o controladas.

7. Los agentes biológicos vivos se manejarán en zonas confinadas. El nivel de contención dependerá de la patogenicidad del microorganismo y de si se ha clasificado o no como exótico. (Se aplicará también cualquier otra legislación pertinente, como las Directivas 90/219/CEE¹ y 90/220/CEE²).

¹ Directiva 98/81/CE del 26 de Octubre del 1998 que modifica la directiva 90/219/CEE sobre el uso confinado de micro-organismos genéticamente modificados (OJ L 330, 05.12.1998, p.13-31)

² Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 12 de Marzo de 2001 sobre la liberación deliberada al medio ambiente de organismos modificados genéticamente y que revoca la Directiva 90/220/CEE- Declaración de la Comisión (OJ L 106, 17.04.2001, p.01-39)

8. Los agentes biológicos inactivados se manejarán en áreas limpias. También se usarán áreas limpias cuando se manejen células no infectadas aisladas de organismos multicelulares y, en algunos casos, medios esterilizados por filtración.

9. Las operaciones en circuito abierto que impliquen productos o componentes que no vayan a ser esterilizados posteriormente se llevarán a cabo en una cámara de flujo laminar (grado A) en un área grado B.

10. Otras operaciones en las que se manejen agentes biológicos vivos (control de calidad, servicios de investigación y diagnóstico, etc.) se confinarán y separarán de forma adecuada si se realizan operaciones de producción en el mismo edificio. El nivel de confinamiento dependerá de la patogenicidad del agente biológico y de si se ha clasificado o no como exótico. Siempre que se realicen actividades de diagnóstico hay riesgo de introducir organismos muy patógenos. Por ello, el nivel de confinamiento debe ser adecuado para hacer frente a todos estos riesgos. También se necesitará contención si se hace control de calidad o se realizan otras actividades en edificios muy próximos a los utilizados para la producción.

11. Las instalaciones de confinamiento deberán ser fácilmente desinfectables y tendrán las características siguientes:

a) ausencia de salida de aire directamente al exterior;

b) ventilación con aire a presión negativa. El aire se extraerá a través de filtros HEPA (de alta eficacia para aire y partículas) y no se recirculará excepto en el mismo área, siempre que se utilice posteriormente filtración con HEPA (normalmente se cumplirá esta condición si se hace pasar el aire recirculado por los filtros HEPA del área). Sin embargo puede permitirse recircular aire de una zona a otra siempre que pase por dos filtros HEPA, el primero de los cuales será vigilado continuamente para garantizar su integridad, y de que haya medidas adecuadas para evacuar el aire extraído si falla este filtro;

c) el aire procedente de las áreas de fabricación utilizadas para el manejo de organismos exóticos se filtrará a través de dos filtros HEPA montados en serie, y el aire de las zonas de producción no será recirculado;

d) un sistema de recogida y desinfección de vertidos líquidos, incluidos los líquidos de condensación contaminados procedentes de esterilizadores, biogeneradores, etc. Los residuos sólidos, incluidos los cadáveres de animales, se desinfectarán, esterilizarán o incinerarán según sea adecuado. Se retirarán los filtros contaminados utilizando un método seguro;

e) vestuarios para el cambio de ropa diseñados y utilizados como esclusas y equipadas con instalaciones de lavado y ducha si procede. El gradiente de presión de aire debe ser tal que no haya flujo de aire entre el área de trabajo y el medio ambiente externo, ni riesgo de contaminación de la vestimenta exterior que se lleva fuera del área;

f) una esclusa para el paso de equipos, construido de forma que no haya flujo de aire contaminado entre el área de trabajo y el medio ambiente externo, ni riesgo de contaminación de los equipos dentro de la esclusa. Esta tendrá un tamaño que permita la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasen por ella. Se

tendrá en cuenta que haya un dispositivo para controlar el tiempo en el sistema de cierre de las puertas, con el fin de que haya tiempo suficiente para que el proceso de descontaminación sea efectivo.

g) en muchos casos, un autoclave de barrera de doble puerta para la eliminación segura de los materiales de desecho y la introducción de elementos estériles.

12. Las zonas de paso de equipos y los vestuarios tendrán un mecanismo de enclavamiento u otro sistema adecuado que evite la apertura de más de una puerta a la vez. Los vestuarios deberán recibir aire filtrado con la misma calidad que el del área de trabajo, y estarán equipadas con un sistema de aspiración que produzca una circulación de aire adecuada, independiente de la del área de trabajo. Las zonas del paso de equipos se ventilarán normalmente de la misma forma, pero pueden aceptarse zonas de paso no ventiladas o equipadas solamente con aporte de aire.

13. Las operaciones de producción como el mantenimiento de las células, preparación de medios, cultivo de virus, etc., que puedan producir contaminación se llevarán a cabo en áreas separadas. Los animales y los productos de origen animal se manejarán con las precauciones adecuadas.

14. Las áreas de producción en las que se manejen agentes biológicos especialmente resistentes a la desinfección (p. ej. bacterias formadoras de esporas) se separarán y reservarán para este propósito particular hasta que se hayan inactivado los agentes biológicos.

15. Con excepción de las operaciones de mezcla y subsiguiente llenado, sólo se manejará un agente biológico en un momento dado dentro de un área.

16. Las áreas de producción se diseñarán de forma que permitan la desinfección entre campañas, usando métodos validados.

17. La producción de agentes biológicos puede tener lugar en áreas controladas siempre que se realice con equipos totalmente confinados y esterilizados por calor, esterilizando también mediante calor todas las conexiones después de conectarlas y antes de desconectarlas. Puede aceptarse hacer conexiones bajo flujo laminar local siempre que sean poco numerosas y que se utilicen técnicas asépticas y no haya riesgo de fugas. Los parámetros de esterilización utilizados antes de desconectar las conexiones deben ser validados para los organismos que se estén usando. Pueden colocarse diferentes productos en distintos biogeneradores, dentro de la misma área, siempre que no haya riesgo de contaminación cruzada accidental. No obstante, los organismos sometidos generalmente a requisitos especiales de confinamiento, estarán en áreas dedicadas a dichos productos.

18. Las jaulas de los animales destinados a ser usados en la producción, también serán sometidas a medidas adecuadas de confinamiento y/o de área limpia y estarán separadas de otras instalaciones para animales.

Las jaulas de los animales utilizados para el control de calidad que implique el uso de agentes biológicos patógenos, se confinarán adecuadamente.

19. El acceso a las áreas de fabricación se limitará al personal autorizado. Se harán públicos de forma adecuada procedimientos escritos claros y concisos.

20. Deberá poder accederse con facilidad a la documentación relativa a las instalaciones recogida en la memoria técnica la instalación.

Se describirán con suficiente detalle el lugar y los edificios de fabricación (por medio de planos y explicaciones por escrito) de forma que se identifiquen correctamente la designación y condiciones de uso de todos los espacios así como los agentes biológicos que se manejan en ellos.

También se marcará claramente el flujo de personas y productos.

Se identificarán las especies animales que haya en las jaulas o en cualquier otra parte de la instalación.

También se indicarán las actividades que se realizan en los alrededores de la instalación.

Los planos de las instalaciones confinadas y/o de área limpia describirán el sistema de ventilación indicando entradas y salidas, filtros y sus especificaciones, número de renovaciones de aire por hora y gradientes de presión. Indicarán qué gradientes de presión se vigilan por indicador de presión.

Equipos

21. Los equipos utilizados se diseñarán y construirán de forma que cumpla los requisitos particulares para la fabricación de cada producto.

Antes de ser puestos en funcionamiento, los equipos se cualificarán y validarán; posteriormente, se mantendrán y validarán de forma regular.

22. Cuando proceda, los equipos garantizarán la contención primaria satisfactoria de los agentes biológicos.

Cuando proceda, los equipos se diseñarán y construirán de forma que permitan una descontaminación o esterilización fácil y efectiva.

23. Los equipos cerrados utilizados para el confinamiento primario de los agentes biológicos se diseñarán y construirán de forma que eviten cualquier fuga o formación de gotitas o aerosoles.

Se protegerán las entradas y salidas para gases de forma que se consiga la contención adecuada, por ejemplo, utilizando filtros hidrófobos de esterilización.

La introducción o eliminación de material tendrá lugar mediante un sistema cerrado esterilizable o, si es posible, en una instalación adecuada de flujo laminar.

24. Cuando proceda, los equipos se esterilizarán adecuadamente antes del uso, preferiblemente mediante vapor seco a presión. Se pueden aceptar otros métodos si no puede utilizarse la esterilización por vapor debido a la naturaleza de los equipos. Es importante no olvidar elementos individuales como las centrifugas o las instalaciones de baño maría.

Los equipos utilizados para la purificación, separación o concentración se esterilizarán o desinfectarán al menos entre su uso para diferentes productos. Se estudiará el efecto de los métodos de esterilización en la efectividad y validez de los equipos a fin de terminar el período de vida útil de los mismos.

Deberán validarse todos los procesos de esterilización.

25. Se diseñará los equipos de forma a evitar cualquier mezcla entre diferentes organismos o productos. Se identificarán en cuanto a su función las tuberías, válvulas y filtros.

Se usarán incubadores diferentes para recipientes infectados y no infectados y también, en general, para diferentes organismos o células. Los incubadores que contengan más de un organismo o tipo de célula sólo se aceptarán si se toma las medidas adecuadas para sellar, descontaminar la superficie y separar los recipientes. Los recipientes de cultivo etc., se etiquetarán uno por uno. La limpieza y desinfección de los elementos puede ser particularmente difícil y debe recibir atención especial.

Los equipos utilizados para el almacenamiento de agentes o productos biológicos se diseñarán y utilizarán de forma que se evite cualquier posible mezcla. Todos los productos almacenados se etiquetarán de forma clara e inequívoca y en recipientes a prueba de fugas. Los elementos como los lotes de siembra de células y organismos se almacenarán en equipos dedicados.

26. Se adaptarán sistemas de registro o alarma a los equipos pertinentes, p. ej. al que requiere control de temperatura.

Para evitar averías, se implantará un sistema de mantenimiento preventivo, junto con un análisis de tendencias de los datos registrados.

27. La carga de los liofilizadores exige un área adecuada limpia o confinada. La descarga de los liofilizadores contamina el medio ambiente inmediato. Por ello, para los liofilizadores de una sola puerta, se descontaminará la sala limpia antes de introducir en el área el siguiente lote de fabricación, salvo que contenga los mismos organismos, mientras que los liofilizadores de doble puerta se esterilizarán después de cada ciclo salvo que se abran en algún área limpia.

La esterilización de los liofilizadores se hará de acuerdo con el punto 24. En caso de trabajo en campaña se esterilizarán al menos después de cada campaña.

Animales y sus alojamientos

28. Los requisitos generales para los alojamientos, cuidado y cuarentena de los animales están establecidos en la Directiva 86/609/CEE³.

³ Directiva 2003/65/CE del parlamento europeo y del consejo del 22 de Julio de 2003 que modifica la Directiva 86/609/CEE sobre las aproximaciones legales, reglamentarias y las previsiones administrativas de los Estados Miembros sobre la protección de los animales usados con fines experimentales y otros fines científicos (OJ L 230, 16.09.2003, p.32-33)

29. Los animalarios estarán separados de otras instalaciones de producción y se diseñarán de forma adecuada.

30. Se definirá, vigilará y registrará el estado sanitario de los animales utilizados para la producción. Algunos animales se manejarán tal como se define en las monografías especiales (p. ej. rebaños libres de patógenos específicos).

31. Los animales, agentes biológicos y pruebas que se efectúen estarán sometidos a un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y controlar todos los riesgos posibles.

Desinfección y/o eliminación de residuos

32. En el caso de la fabricación de productos inmunológicos puede revestir una importancia particular la desinfección y/o la eliminación de residuos y vertidos. Se prestará, pues, una atención especial a los procedimientos y a los equipos que permiten evitar la contaminación ambiental, así como a su validación y cualificación.

Producción

33. Debido a la gran variedad de productos, el número frecuentemente muy amplio de etapas implicadas en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos y la naturaleza de los procesos biológicos, debe prestarse una atención especial a que cumplan los procedimientos de funcionamiento validados, se controle constantemente la producción en todas las etapas y se hagan los controles necesarios durante el proceso.

Además, se tendrán especialmente en cuenta los materiales de partida, los medios y el uso de un sistema de lote de siembra.

Materiales de partida

34. Se definirá claramente, mediante especificaciones escritas, la adecuación de los materiales de partida. En las especificaciones se incluirán detalles relativos al proveedor, método de fabricación, origen geográfico y especie animal de la que se derivan los materiales. Se incluirán los controles que se aplicarán a los materiales de partida. Tienen una importancia especial los controles microbiológicos.

35. Los resultados de los ensayos sobre materiales de partida deben cumplir las especificaciones. Cuando la realización de los ensayos lleven mucho tiempo (p. ej. huevos procedentes de animales libres de patógenos específicos (SPF)) puede ser necesario procesar los materiales de partida antes de disponer de los resultados de los controles analíticos. En estos casos, la entrega de un producto acabado va condicionada a los resultados satisfactorios de los ensayos realizados sobre los materiales de partida.

36. Se prestará una atención especial al conocimiento del sistema de Garantía de Calidad de los proveedores para evaluar su idoneidad y el alcance de los ensayos de control de calidad requeridos.

37. Cuando sea posible, se utilizará el calor como método de elección para esterilizar los materiales de partida. Si es necesario, pueden utilizarse otros métodos validados, como la irradiación.

Medios

38. Se validará previamente de forma adecuada la capacidad de los medios para promover el crecimiento deseado.

39. Los medios se esterilizarán de preferencia in situ o a lo largo del proceso. El método preferible de esterilización será el calor. También serán estériles los gases, medios, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes y otros materiales introducidos en biogeneradores estériles.

Sistema de lote de siembra y de banco de células

40. A fin de prevenir la pérdida indeseada de propiedades que podría seguirse de repetidos subcultivos o generaciones múltiples, la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos obtenidos por cultivo microbiano, celular o tisular, o por propagación en embriones y animales, se basará en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células.

41. El número de generaciones (multiplicaciones, pasos) entre el lote de siembra o el banco de células y el producto acabado se ajustará al expediente de autorización de comercialización.

42. Los lotes de siembra y los bancos de células se caracterizarán adecuadamente y se someterán a ensayos de contaminantes. Se establecerán los criterios de aceptación para nuevos lotes de siembra. Los lotes de siembra y los bancos de células se establecerán, almacenarán y utilizarán de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación o cualquier alteración. Durante la constitución del lote de siembra y el banco celular, no se manejará simultáneamente en el mismo área o por la misma persona otro tipo de material vivo o infeccioso (p. ej., virus o líneas celulares).

43. La constitución del lote de siembra y del banco de células se realizará en un ambiente adecuado para proteger al lote de siembra y al banco celular y, si procede, al personal que lo maneja y al medio ambiente externo.

44. Se describirá por extenso el origen, forma y condiciones de almacenamiento del material de siembra. Se proporcionarán pruebas de la estabilidad y recuperación de las siembras y de los bancos. Los recipientes de almacenamiento estarán sellados herméticamente, claramente etiquetados y almacenados a una temperatura adecuada. Se controlarán adecuadamente las condiciones de almacenamiento. Se llevará un inventario en el que figurará cada recipiente.

45. Sólo se autorizará a manejar el material a personal autorizado y dicho manejo se hará bajo la supervisión de una persona responsable. Los lotes de siembra o los bancos de células diferentes deben ser almacenados de forma que se evite confusión o contaminación cruzada. Se aconseja dividir los lotes de siembra y los bancos de células y conservar las partes en diferentes localizaciones de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de pérdida total.

Principios de funcionamiento

46. Durante los procesos de fabricación se evitarán o se reducirán al mínimo la formación de gotitas y la producción de espuma. La centrifugación y procedimientos de mezclas que puedan dar lugar a la formación de gotitas se llevarán a cabo en áreas adecuadas, confinadas o limpias /confinadas a fin de evitar la transferencia de organismos vivos.

47. Los vertidos accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy similares el proceso tendrá que validarse para sólo una de ellas, salvo que haya una razón para creer que pueden variar de forma significativa en su resistencia al agente o agentes implicados.

48. Siempre que sea posible, las operaciones que impliquen transferencia de materiales como medios, cultivos, o productos estériles se llevarán a cabo en sistemas cerrados previamente esterilizados. Cuando esto no sea posible, las operaciones de transferencia deben protegerse mediante cabinas de flujo laminar.

49. La adición de medios o cultivos a los biogeneradores o a otros recipientes se hará en condiciones cuidadosamente controladas para garantizar que no se introduce contaminación. Se procurará garantizar que los recipientes estén conectados correctamente cuando se esté haciendo una adición de cultivos.

50. En caso necesario, por ejemplo, cuando dos o más fermentadores estén en la misma zona, los orificios para toma de muestras y para adición de productos, así como los conectores (tras la conexión, antes del flujo del producto y de nuevo tras la desconexión) se esterilizarán con vapor. En otras circunstancias, puede aceptarse la desinfección química de estos orificios y la protección de las conexiones bajo flujo laminar.

51. Los equipos, el material de vidrio, las superficies externas de los recipientes con productos y otros materiales de este tipo se desinfectarán utilizando un método validado antes de sacarlos de un área confinada (véase el punto 47). La documentación del lote puede representar un problema particular. Sólo entrará y saldrá del área la documentación mínima necesaria para permitir el funcionamiento según las NCF. Los documentos en papel, si se han contaminado de forma evidente, por ejemplo, a causa de un derrame de líquidos o por aerosoles, o si el organismo implicado es un organismo exótico, se desinfectarán adecuadamente a través de una esclusa para equipos, o se transferirá la información al exterior por fotocopia o fax.

52. Los residuos sólidos o líquidos como los restos de la recogida de huevos, los frascos de cultivo de un solo uso, o los agentes biológicos o de cultivo indeseados, se esterilizarán preferentemente o se desinfectarán antes de sacarlos de un área confinada. No obstante, en algunos casos puede resultar adecuado utilizar tuberías o contenedores sellados.

53. Los artículos y materiales, incluida la documentación, que entren en un espacio de producción se controlarán cuidadosamente para garantizar que sólo se introducen materiales que tienen que ver con la producción. Debe existir un sistema que garantice que los materiales que entren en un espacio se reconcilian con los que lo abandonan, de forma que no haya acumulación de materiales dentro de dicho espacio.

54. Los objetos y materiales termoestables que entren en un área limpia o en un área limpia/confinada lo harán mediante un autoclave u horno de doble entrada. Los objetos y materiales termolábiles entrarán a través de una esclusa con puertas enclavadas dónde serán desinfectados. Se puede aceptar que se esterilicen los materiales y objetos en otro sitio siempre que estén rodeados de una envoltura doble y entren por una esclusa con las precauciones adecuadas.

55. Se tomarán precauciones para evitar contaminación o confusión durante la incubación. Habrá un procedimiento de limpieza y desinfección para los incubadores. Los envases que se encuentren dentro de los incubadores se etiquetarán cuidadosa y claramente.

56. A excepción de las operaciones de mezcla y posterior llenado (o cuando se utilicen sistemas totalmente cerrados) sólo se manejará un único agente biológico vivo dentro de un espacio de producción en un momento dado. Los espacios de producción se desinfectarán de forma efectiva entre los diferentes períodos de tiempo en que se manejen agentes biológicos vivos.

57. Se inactivarán los productos mediante adición de un inactivante acompañado de agitación suficiente. Posteriormente, la mezcla se transferirá a un segundo recipiente estéril, salvo que el contenedor sea de tamaño y forma tales que pueda invertirse y agitarse fácilmente para que se humedezcan todas las superficies internas con la mezcla final de cultivo e inactivante.

58. Los recipientes que contengan productos inactivados no se abrirán, ni se tomarán muestras de ellos, en áreas que contengan agentes biológicos vivos. Todo el procesado posterior de productos inactivados tendrá lugar en áreas limpias de grado A-B o en equipos cerrados reservados para productos inactivados.

59. Se tendrán especialmente en cuenta la validación de los métodos de esterilización, desinfección y eliminación e inactivación de virus.

60. El llenado se hará tan pronto como sea posible tras la producción. Los contenedores de producto a granel antes del llenado estarán sellados, adecuadamente etiquetados y almacenados en condiciones especificadas de temperatura.

61. Habrá un sistema que garantice la integridad y el cierre de los contenedores tras el llenado.

62. El cierre de los viales que contienen agentes biológicos vivos debe hacerse de forma que se garantice que no habrá contaminación de otros productos o escape de agentes vivos en otras áreas o al medio ambiente externo.

63. Por diferentes razones, puede haber un lapso de tiempo entre el llenado de los envases finales y su etiquetado y acondicionado. Se especificarán procedimientos para el almacenamiento de envases no etiquetados a fin de prevenir confusiones y garantizar condiciones satisfactorias de almacenamiento. Se prestará atención especial al almacenamiento de productos termolábiles o fotosensibles. Se especificarán las temperaturas de almacenamiento.

64. En cada etapa de producción se cotejará el rendimiento del producto con el rendimiento previsto del proceso. Se investigará cualquier discrepancia significativa.

Control de calidad

65. Los controles durante el proceso desempeñan un papel especialmente importante para garantizar la consistencia de la calidad de los medicamentos biológicos. Estos controles, que son cruciales para la calidad (p. ej. eliminación de virus) pero que no pueden realizarse en el producto acabado, se llevarán a cabo en una etapa adecuada de producción.

66. Puede ser necesario conservar muestras de los productos intermedios en cantidad suficiente y en condiciones de almacenamiento adecuadas para permitir la repetición o confirmación del control de un lote.

67. Puede necesitarse controlar de forma continua los datos durante un proceso de producción, por ejemplo la vigilancia de los parámetros físicos durante la fermentación.

68. El cultivo continuo de productos biológicos es una práctica común y debe prestarse atención especial a los requisitos de control de calidad a que da lugar este tipo de método de producción.