



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

### Anexo 2

#### Fabricación de sustancias activas biológicas y medicamentos biológicos para uso humano

**Bases legales para la publicación de directrices detalladas:** Artículo 47 de la Directiva 2001/83/EC del código Comunitario relativo a los medicamentos de uso humano y artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE del código Comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una guía para la interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (NCF) de medicamentos establecidas en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para uso veterinario.

**Estado del documento:** Revisión 2.

**Motivos de los cambios:** El anexo 2 de la guía de NCF se ha revisado como consecuencia de la adopción de las Directrices sobre Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada de acuerdo con el artículo 5 del Reglamento (CE) No 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004<sup>1</sup>.

**Fecha de entrada en vigor:** 26 de junio de 2018

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

*Fecha de publicación en la web de la AEMPS: 23/8/2018*



## Ámbito de aplicación

Los métodos utilizados en la fabricación de sustancias activas biológicas y medicamentos biológicos para uso humano (en adelante “sustancias activas y medicamentos biológicos”) son un factor crítico para determinar el control regulatorio adecuado. Por ello, las sustancias activas y los medicamentos biológicos pueden definirse en gran medida haciendo referencia a su método de fabricación. Este anexo proporciona una guía para el rango completo de sustancias activas y medicamentos definidos como biológicos, con la excepción de los Medicamentos de terapia avanzada (“ATMPs”), definidos en el artículo 1(1) del Reglamento (CE) No 1394/2007<sup>1</sup>. Los ATMPs no están cubiertos por la presente guía. Los fabricantes de ATMPs deben consultar las Directrices sobre Normas de Correcta Fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada a las que se refiere el artículo 5 del Reglamento arriba mencionado.

Este anexo se divide en dos partes principales:

- a) Parte A que contiene la guía suplementaria sobre la fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos, desde el control de los lotes de siembra y los bancos de células hasta las actividades de acabado, incluyendo los análisis de control.
- b) Parte B que contiene la guía adicional para determinados tipos de sustancias activas y medicamentos biológicos.

Este anexo, junto con otros varios de la Guía de NCF del Eudralex Volumen 4, proporciona una guía complementaria a la contenida en las Partes I y II de dicha Guía. Existen dos aspectos en el ámbito de este anexo:

- a) Fase de la fabricación: para sustancias activas biológicas hasta el momento inmediatamente anterior a su esterilización, la guía primaria de referencia es la Parte II. La guía para las etapas siguientes de fabricación de productos biológicos está cubierta en la Parte I.
- b) Tipo de producto: este anexo proporciona una guía para el rango completo de medicamentos definidos como biológicos, con la excepción de los ATMPs.

Estos dos aspectos se muestran en la Tabla 1. Se debe tener en cuenta que esta tabla es meramente ilustrativa y no pretende describir con precisión el ámbito de aplicación del documento. Debe entenderse también que, en línea con la tabla correspondiente de la Parte II de la Guía, Eudralex, Volumen 4, el nivel de exigencia de las NCF va aumentando desde las etapas iniciales de fabricación de sustancias activas biológicas hasta las últimas, pero que los principios básicos de las NCF deben cumplirse siempre. La inclusión de algunas etapas tempranas de la fabricación en el ámbito de aplicación del presente anexo no implica que dichas etapas deban ser objeto de inspecciones rutinarias por parte de las autoridades.

---

<sup>1</sup> Reglamento (CE) No 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004, DO L 324 de 10.12.2007, p.121



Los antibióticos no están definidos como medicamentos biológicos, sin embargo, en caso de que en algún paso de la fabricación tenga lugar un proceso biológico, pueden usarse las directrices de este anexo. La guía para productos derivados de sangre humana fraccionada o plasma se encuentra en el anexo 14 de la Guía, Eudralex, Volumen 4, y para productos derivados de plantas no transgénicas, en el anexo 7.

En algunos casos es necesario aplicar otras regulaciones a los materiales de partida. Por ejemplo,

- a) Tejidos y células utilizados como materiales de partida para medicamentos: la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos<sup>2</sup> humanos y la Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de febrero de 2006 por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos<sup>3</sup> cubren sólo su donación, su obtención y su análisis. Dichos tejidos y células pueden aportar las sustancias activas para algún medicamento biológico dentro del ámbito de aplicación de este anexo, momento en el cual les serán de aplicación los requisitos de las NCF y cualquier otra legislación sobre medicamentos.
- b) Sangre o componentes sanguíneos empleados como materiales de partida para medicamentos: la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003 por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/EC<sup>4</sup> y sus Directivas de la Comisión, proporciona los requisitos técnicos<sup>5</sup> para la selección de donantes y para la recogida y análisis de la sangre y de sus componentes.

Además, la fabricación y el control de organismos modificados genéticamente deben cumplir con los requisitos locales y nacionales. De acuerdo con la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y el Consejo de 6 de mayo de 2009 relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente<sup>6</sup>, deben establecerse y mantenerse medidas de contención y otras medidas de protección adecuadas en instalaciones en las que se maneje cualquier microorganismo modificado genéticamente. Debe obtenerse asesoramiento conforme a la legislación nacional, para establecer y mantener el nivel de seguridad biológica adecuado. No debe haber conflicto con los requisitos de las NCF.

---

2 DO L 102 de 7.4.2004, p.48

3 DO L 38 de 9.2.2006, p. 40

4 DO 10.136.120.18

5 Directiva 2004/33/CE de la Comisión de 22 de marzo de 2004 por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos y las directrices de buenas prácticas para los centros de transfusión sanguínea como se recoge en la Directiva 2016/1214, por la que se modifica la Directiva 2005/62/EC.

6 DO L 125 de 21.05.2009, p. 75.

**Tabla 1. Guía ilustrativa de las actividades de fabricación dentro del alcance del Anexo 2.**

Tipo y origen del material	Ejemplo de producto	Aplicación de esta guía a las fases de fabricación sombreadas en gris			
1. Origen animal o vegetal: no transgénicos	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extractos de alérgenos, inmunosueros	Recogida de plantas, órganos, material animal o fluidos <sup>7</sup>	Corte, mezcla y/o procesado inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
2. Virus o bacterias / fermentación / cultivos celulares	Vacunas víricas o bacterianas; enzimas, proteínas	Establecimiento y mantenimiento de bancos de células maestro <sup>8</sup> , bancos de células de trabajo, siembra de virus maestro y siembra de virus de trabajo	Cultivo celular y/o fermentación	Inactivación, si procede; aislamiento y purificación	Formulación, llenado
3. Biotecnología – Fermentación / cultivo celular	Productos recombinantes, MAb, alérgenos, vacunas	Establecimiento y mantenimiento de bancos de células maestro, bancos de células de trabajo, lotes de siembra maestro, lotes de siembra de trabajo	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado
4. Origen animal: transgénico	Proteínas recombinantes	Bancos transgénicos maestro y de trabajo	Recogida, corte, mezcla y/o procesado inicial	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
5. Origen vegetal: transgénicos	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Bancos transgénicos maestro y de trabajo	Crecimiento, recolección <sup>9</sup>	Extracción inicial, aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado
6. Origen humano	Enzimas derivadas de la orina, hormonas	Recogida de fluidos <sup>10</sup>	Mezcla y/o procesado inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
7. Origen humano	Productos procedentes de células, tejidos	Donación, obtención y análisis de tejido/células de partida <sup>11</sup>	Procesado inicial, aislamiento y purificación	Aislamiento celular, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado

Aumento de los requerimientos de NCF

<sup>7</sup> Ver sección B1 para el grado de aplicación de los principios de las NCF

<sup>8</sup> Ver sección "Sistema de lotes de siembra y de banco de células" para el grado de aplicación de los principios de las NCF

<sup>9</sup> Directriz del HMPC sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección – EMEA/HMPC/246816/2005

<sup>10</sup> Son de aplicación los principios de las NCF. Ver texto aclaratorio en el "ámbito de aplicación"

<sup>11</sup> Las células y tejidos humanos deben cumplir con la Directiva 2004/23/CE y las Directivas para su implantación en estas etapas

## Principio

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

Al contrario que los medicamentos convencionales, que se fabrican utilizando técnicas químicas y físicas capaces de un elevado grado de consistencia, la fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, tales como el cultivo de células o la extracción de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una variabilidad inherente por lo que el rango y naturaleza de los subproductos que se obtienen pueden ser variables. Como consecuencia, los principios de la gestión de riesgos para la calidad (del inglés Quality Risk Management, QRM) son especialmente importantes para esta clase de materiales y deben aplicarse para desarrollar la estrategia de control a lo largo de todas las etapas de fabricación con el fin de minimizar la variabilidad y reducir la posibilidad de contaminación y contaminación cruzada.

Como los materiales y las condiciones de procesado utilizadas en los procesos de cultivo están diseñados para favorecer el crecimiento de células y microorganismos específicos, esto proporciona a los contaminantes microbianos externos la oportunidad de crecer. Además, algunos productos pueden tener limitada su capacidad para soportar un amplio rango de técnicas de purificación, especialmente aquéllas destinadas a inactivar o eliminar contaminantes virales adventicios. El diseño de los procesos, equipos, instalaciones, servicios, las condiciones de preparación y adición de tampones y reactivos, la toma de muestras y la formación de los operarios son puntos clave a tener en cuenta para minimizar el riesgo de contaminaciones.

Las especificaciones relacionadas con productos (como las contenidas en las monografías de las Farmacopeas, Autorizaciones de Comercialización (AC) y Autorizaciones de Ensayos Clínicos (AEC)) indicarán cuándo y en qué fase las sustancias y materiales pueden contener un nivel definido de carga microbiana o deben ser estériles. De igual manera, la fabricación tiene que ser coherente con otras especificaciones establecidas en la AC o la AEC (por ejemplo, número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o el banco de células).

Para los materiales biológicos que no puedan ser esterilizados (por ejemplo, por filtración), el proceso debe ser realizado asépticamente para minimizar la introducción de contaminantes. Cuando existan, deben consultarse las directrices del CHMP en relación a la validación de los métodos específicos de fabricación, por ejemplo, eliminación o inactivación de virus. La aplicación de controles ambientales adecuados y la monitorización y, cuando sea posible, la limpieza in-situ y los sistemas de esterilización, junto con el uso de sistemas cerrados, puede reducir de forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de contaminación cruzada.

El control implica habitualmente técnicas analíticas biológicas que normalmente presentan una mayor variabilidad que las determinaciones físico-químicas. Por ello es crucial que el proceso de fabricación sea robusto, y los controles en proceso cobran una especial importancia en la fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos.



Los medicamentos biológicos que incorporan tejidos o células humanas deben tener en cuenta los requisitos de la Directiva 2004/23/CE y de la Directiva 2006/17/CE de la Comisión. En línea con la Directiva 2006/86/CE de la Comisión de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos<sup>12</sup>, la recogida y el análisis tienen que realizarse conforme a un sistema de calidad apropiado, cuyos estándares y especificaciones se definen en su anexo.

Las sustancias activas y los medicamentos biológicos deben cumplir con la última versión de la Nota explicativa sobre minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal (TSE) a través de medicamentos para uso humano y veterinarios.

## **PARTE A. GUÍA GENERAL**

### **Personal**

1. Todo el personal (incluido el de limpieza, mantenimiento o control de calidad) empleado en áreas en las que se fabriquen y analicen sustancias activas y medicamentos biológicos, debe recibir formación y formación periódica, específica, relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan, incluyendo cualquier medida específica de seguridad para la protección del producto, del personal y del medio ambiente.
2. Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del producto. Cuando sea necesario, el personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) debe vacunarse con vacunas específicas adecuadas y ser sometidos a controles médicos regulares.
3. Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pudiera afectar de forma negativa en la calidad del producto, debería impedir su trabajo en el área de producción y deben conservarse registros apropiados de ello. La fabricación de la vacuna BCG y productos de la tuberculina debe estar restringida a personal que esté cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su estado inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal debe ser acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal que trabaje con organismos peligrosos
4. Cuando sea necesario para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe restringir el flujo de todo el personal (incluyendo el personal de control de calidad (del inglés Quality Control, QC), mantenimiento y limpieza), en base a los principios de la QRM. En general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, las medidas de control de la contaminación deberán basarse en los principios de la QRM.

---

<sup>12</sup> DO L 294 de 25.10.2006, p.32.

## Locales y equipos

5. Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de partículas y contaminación microbiana de los locales de fabricación debe adaptarse a la sustancia activa, el intermedio o el producto final y a la etapa de fabricación, teniendo en cuenta el potencial nivel de contaminación de los materiales de partida y los riesgos asociados al producto. El programa de monitorización ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para la detección de la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, hongos, levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso de la QRM.
6. Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones ambientales deben diseñarse para prevenir la contaminación externa de los productos. Prevenir la contaminación es más adecuado que la detección y eliminación, aunque es probable que la contaminación llegue a ser evidente durante procesos como la fermentación y cultivos celulares. Cuando los procesos no son cerrados y por tanto existe una exposición del producto al ambiente (por ejemplo, durante las adiciones de suplementos, medios, tampones, gases), deben establecerse medidas de control, incluyendo controles de ingeniería y ambientales, conformes a los principios de la QRM. Estos principios deben tener en cuenta los principios y las guías de las secciones adecuadas del Anexo 1<sup>13</sup> del Volumen 4 del Eudralex, al seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados.
7. Deben usarse áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el ambiente de fabricación. Deben usarse áreas de producción dedicadas para la fabricación de organismos patógenos (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4).
8. Podría aceptarse la fabricación en una instalación multi-producto siempre que las siguientes consideraciones y medidas, o unas equivalentes (apropiadas al tipo de producto implicado), sean parte de una estrategia de control efectiva para prevenir la contaminación cruzada:
  - a) Conocimiento de las características clave de todas las células, organismos y cualquier agente adventicio (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia, susceptibilidad a la inactivación) dentro de la misma instalación.
  - b) Cuando la producción consista en múltiples lotes de pequeño tamaño procedentes de diferentes materiales de partida, y se acepte la fabricación concurrente de dichos lotes, deben tenerse en cuenta, durante el desarrollo de la estrategia de control, factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de la pérdida total de producto.
  - c) Debe evitarse la entrada de organismos vivos y esporas en áreas o equipos no relacionados con el proceso mediante la definición de todas las rutas potencialmente

---

<sup>13</sup> Aunque el título del Anexo 1 se refiere a la fabricación de medicamentos estériles, no se pretende forzar la fabricación de productos estériles en una etapa en que una carga biológica baja es apropiada y está autorizada. Su uso se debe a que es la única fuente de orientación de NCF en la UE para todas las áreas de producción clasificadas, incluyendo las áreas de menor grado C y D.

- contaminantes, y utilizando componentes de un solo uso, y medidas de ingeniería como el uso de sistemas cerrados.
- d) Medidas de control para la eliminación de organismos y esporas antes de la siguiente fabricación de otros productos. Estas medidas también deben tener en cuenta el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (del inglés, heating, ventilation and air conditioning, HVAC). La limpieza y la descontaminación de los organismos y esporas debe validarse.
- e) Cuando los microorganismos tengan la capacidad de persistir en el ambiente de fabricación y se disponga de los métodos de detección adecuados, debe realizarse una monitorización ambiental específica, para los microorganismos que están siendo fabricados, en las áreas adyacentes durante la fabricación y tras completar la limpieza y descontaminación. Debe ponerse especial atención a los riesgos derivados del uso de determinados equipos de monitorización (por ejemplo, equipos para monitorizar partículas en el aire) en las áreas donde se manejen organismos vivos y/o formadores de esporas.
- f) Los productos, equipos, equipos auxiliares (por ejemplo, para validaciones y calibraciones) y los materiales desechables sólo se mueven dentro de las áreas y se retiran de dichas áreas, de forma que se evite la contaminación de otras áreas, otros productos y diferentes fases de producto (por ejemplo, para prevenir la contaminación de productos inactivados o atenuados con productos no inactivados).
- g) Fabricación en campañas.
9. La necesidad de utilizar instalaciones dedicadas para la realización de las operaciones de acabado<sup>14</sup> (secundarias) dependerá de todo lo dicho anteriormente, además de tener en cuenta otras consideraciones, como las necesidades específicas de los medicamentos biológicos, y las características de otros productos, incluyendo cualquier producto no biológico, que se manejen en las mismas instalaciones. Otras medidas de control para las operaciones de acabado pueden incluir la necesidad de establecer secuencias específicas para la adición de componentes, control de la velocidad de mezcla, tiempos y temperaturas, límite de exposición a la luz, y procedimientos de contención y limpieza en caso de derrames.
10. Las medidas y procedimientos de contención necesarios (por ejemplo, para la seguridad de los operarios y del medioambiente) no deben ser incompatibles con aquellos para la calidad del producto.
11. Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, construidas y mantenidas de forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las distintas áreas de producción y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe considerarse, en base a los principios de la QRM, el uso de sistemas de aire de un solo paso.

---

<sup>14</sup> Formulación, llenado y acondicionamiento.



12. Deben utilizarse áreas de presión positiva para el procesado de productos estériles, pero puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el punto de exposición a patógenos, por razones de contención. En caso de usarse áreas de presión negativa, o cabinas de seguridad para el procesado aséptico de materiales que entrañen un riesgo específico (por ejemplo, patógenos) dichas áreas deben estar rodeadas por una zona limpia de presión positiva de grado adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y monitorizadas de forma continua mediante sistemas de alarma adecuados.
13. Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.
14. La contención primaria<sup>15</sup> debe estar diseñada y ser revisada periódicamente para asegurar la prevención del escape de agentes biológicos en el entorno inmediato de trabajo.
15. Siempre que sea posible, deben utilizarse los sistemas de “limpieza in-situ” y “vapor in-situ” (“esterilización in-situ”). Las válvulas de los tanques de fermentación deben ser completamente esterilizables por vapor.
16. Los filtros de venteo deben ser hidrófobos y estar validados para su vida útil prevista, realizando el test de integridad a intervalos adecuados, basados en los principios de la QRM.
17. Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan ser neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. Deben cumplirse las regulaciones locales para minimizar el riesgo de contaminación del medioambiente exterior, según el riesgo asociado a la naturaleza biopeligrosa de los materiales de desecho.
18. Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos, las materias primas relevantes/críticas (tales como medios de cultivo o tampones) tienen que medirse o pesarse durante el proceso de producción. En estos casos pueden mantenerse en el área de producción por un periodo de tiempo determinados pequeños stocks de estas materias primas basándose en unos criterios definidos, como la duración de la fabricación del lote o la campaña.

## Animales

19. En la fabricación de una serie de medicamentos biológicos se utiliza un amplio rango de especies animales. Pueden diferenciarse dos grandes tipos de fuentes:
  - a) Grupos vivos, rebaños, manadas: ejemplos incluyen la vacuna de la polio (monos), inmunosueros para venenos de serpiente y tétanos (caballos, ovejas y cabras), alérgenos (gatos), vacuna de la rabia (conejos, ratones y hamsters), productos transgénicos (ganado caprino y bovino).

---

<sup>15</sup> Ver la definición de “contención” en el Glosario general de las NCF.

- b) Materiales animales derivados post-mortem y procedentes de establecimientos como mataderos: por ejemplo, materiales procedentes de mataderos como fuente para obtener enzimas, anticoagulantes y hormonas (ovejas y cerdos).

Además pueden usarse animales en control de calidad, tanto en ensayos genéricos como por ejemplo, pirogenicidad, como en ensayos específicos de potencia, como por ejemplo en la vacuna de la tos ferina (ratones), de pirogenicidad (conejos), o en la vacuna BCG (cobayas).

20. Además del cumplimiento con las regulaciones sobre la encefalopatías espongiformes transmisibles, se deben monitorizar otros agentes adventicios relevantes (zoonosis, enfermedades de los animales de origen) mediante un programa de salud continuado deben ser y registrados. Debe contarse con el asesoramiento de especialistas para establecer estos programas. Los casos de enfermedad que tengan lugar en los animales de origen/donantes deben investigarse con respecto a su idoneidad y a la idoneidad de los animales que están en contacto con ellos, para su uso continuado (en fabricación, como fuentes de materiales de partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de seguridad). Las decisiones tomadas deben estar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión retrospectiva que informe sobre el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad continuada de las sustancias activas o medicamentos biológicos en los que los materiales de partida o materias primas de origen animal se hayan utilizado o incorporado. Este proceso de toma de decisiones puede incluir el reanálisis de las muestras de retención de extracciones anteriores del mismo animal donante (cuando sea posible) para determinar cuál fue la última donación negativa. El periodo de retiro de los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los animales de origen /donantes tiene que estar documentado y debe utilizarse para determinar la retirada de esos animales del programa durante periodos de tiempo definidos.
21. Debe prestarse especial atención a la prevención y monitorización de infecciones en los animales de origen / donantes. Las medidas deben incluir la procedencia, instalaciones, cría de animales, procedimientos de bioseguridad, frecuencia de los análisis, control de animalarios y de la alimentación. Esto es de especial relevancia en los animales libres de patógenos específicos donde deben cumplirse los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea. También deben definirse el alojamiento y los programas de monitorización de salud para otras categorías de animales (por ejemplo, manadas o rebaños sanos).
22. Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, debe mantenerse la trazabilidad en la creación de dichos animales a partir de los animales de origen.
23. Debe tenerse en cuenta la Directiva 2010/63/EU relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos<sup>16</sup>. Las áreas para albergar los animales utilizados en la fabricación y control de sustancias activas y medicamentos biológicos deben estar separadas de las áreas de producción y control.

---

<sup>16</sup> Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, DO L 276 de 10.10.2010, p.33.



24. Deben definirse, monitorizarse y registrarse los criterios clave para las diferentes especies animales. Estos criterios pueden incluir la edad, el peso y el estado de salud de los animales.
25. Los animales, agentes biológicos y los ensayos realizados deben ser objeto de un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los peligros identificados.

### **Documentación**

26. Los materiales de partida y las materias primas pueden necesitar documentación adicional sobre su fuente, origen, cadena de distribución, método de fabricación y controles realizados, para asegurar un nivel de control adecuado, incluyendo su calidad microbiológica.
27. Algunos tipos de productos pueden necesitar una definición específica sobre qué materiales constituyen un lote, en particular células. Para los casos autólogos y los de donante compatible, los productos fabricados deben ser considerados como un lote.
28. Cuando se usan donantes de tejidos o células humanas, se requiere la trazabilidad completa desde los materiales de partida y las materias primas, incluyendo todas aquellas sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos, pasando por la confirmación de la recepción de los productos en el punto de uso, manteniendo la privacidad de los individuos y la confidencialidad de la información relacionada con su estado de salud. Los registros de la trazabilidad deben conservarse durante 30 años a partir de la fecha de caducidad del medicamento. Debe prestarse particular cuidado en el mantenimiento de la trazabilidad de medicamentos para casos de uso especial, como por ejemplo células de donante compatible. Para los componentes de la sangre, cuando son utilizados como material de partida o como materias primas en el proceso de fabricación de medicamentos, se aplicarán las Directivas 2002/98/CE y la Directiva 2005/61/CE de la Comisión de 30 de septiembre de 2005 por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los requisitos de trazabilidad y a la notificación de reacciones y efectos adversos graves<sup>17</sup>.

### **Producción**

29. Dada la variabilidad inherente a muchas sustancias activas y medicamentos biológicos, durante las revisiones de calidad del producto (del inglés Product Quality Review, PQR) deben reevaluarse los pasos para incrementar la robustez del proceso y por tanto reducir su variabilidad y aumentar su reproducibilidad en las diferentes fases de la vida del producto tales como el diseño del proceso.
30. Debido a que las condiciones de cultivo, medios y reactivos están diseñados para promover el crecimiento de células o de microorganismos, generalmente en estado axénico, debe prestarse especial atención a la estrategia de control para asegurar que hay pasos robustos

---

<sup>17</sup> En el caso de las células derivadas de la sangre, el cumplimiento con la Directiva 2002/98 con respecto a la donación, obtención y análisis también es aceptable.

para prevenir o minimizar la aparición de cargas microbianas no deseadas y metabolitos y endotoxinas asociados. Para medicamentos procedentes de células y tejidos en los que la producción de lotes suele ser pequeña, el riesgo de contaminación cruzada entre preparaciones celulares procedentes de diferentes donantes con diferentes estados de salud, debe controlarse mediante procedimientos y requisitos definidos.

### **Materiales de partida y materias primas**

31. Debe definirse claramente la procedencia, origen e idoneidad de los materiales de partida y materias primas biológicas (por ejemplo, crioprotectores, células sustentadoras, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento). En los casos en que los análisis requeridos sean largos, puede permitirse el procesado de los materiales de partida antes de que los resultados de los análisis estén disponibles. El riesgo de utilizar un material potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe ser claramente entendido y evaluado bajo los principios de la QRM. En estos casos, la liberación del producto final quedará condicionada a los resultados satisfactorios de estos análisis. La identificación de todos los materiales de partida debe ser conforme a los requisitos apropiados a su fase de fabricación. Para medicamentos biológicos puede encontrarse información adicional en la Parte I y Anexo 8, y en la Parte II para sustancias activas biológicas.
32. Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida y materias primas durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en las encefalopatías espongiiformes transmisibles. También deben tenerse en cuenta los materiales que entran en contacto directo con los equipos de fabricación o con el producto (como los medios que se utilizan en las pruebas de llenado con medios de cultivo y los lubricantes que pueden entrar en contacto con el producto).
33. Dado que los riesgos de la introducción de contaminación y sus consecuencias para el producto terminado son los mismos independientemente de la fase de fabricación, el establecimiento de una estrategia de control para proteger al producto y la preparación de soluciones, tampones y otros aditivos, debe basarse en los principios y guías contenidos en las secciones pertinentes del Anexo 1. Adquieren una mayor importancia los controles requeridos para la calidad de los materiales de partida y las materias primas y en el proceso de fabricación aséptico, particularmente para productos en los que la esterilización terminal no es posible. Cuando una AC o AEC prevean un tipo y un nivel admisible de carga microbiana, por ejemplo, en la fase de sustancia activa, la estrategia de control debe dirigirse a establecer los medios por los cuales se asegura que se mantiene dentro de los límites especificados.
34. Cuando se requiera la esterilización de los materiales de partida y las materias primas, ésta debe realizarse por calor, siempre que sea posible. Cuando sea necesario podrían utilizarse otros métodos apropiados para la inactivación de materiales biológicos (por ejemplo, irradiación y filtración).

35. La reducción de la carga microbiana asociada a la obtención de células y tejidos vivos puede necesitar el uso de otras medidas, tales como antibióticos en fases tempranas de la fabricación. Esta medida debería evitarse, pero si fuera necesario, su uso debe justificarse y deben eliminarse del proceso de fabricación en la fase especificada en la AC o la AEC.
36. La donación, obtención y análisis de células y tejidos humanos utilizados como materiales de partida o materias primas debe realizarse de acuerdo con la Directiva 2004/23/CE<sup>18</sup>. La trazabilidad de las células y tejidos humanos utilizados como materiales de partida para medicamentos biológicos debe mantenerse desde el donante hasta el lote de producto terminado. Deben establecerse acuerdos adecuados entre el fabricante y el proveedor de tejidos y células en relación con la transferencia de información sobre salud del donante que puede estar disponible después del suministro del material de partida y que puede tener un impacto en la calidad o seguridad del medicamento fabricado a partir de dicho material.
- Su obtención, donación y análisis en la UE está regulada por la Directiva 2004/23/CE y las directivas de la Comisión para su implementación. Dichos lugares de suministro en la UE deben contar con las autorizaciones adecuadas de la(s) autoridad(es) nacional(es) competente(s) conforme a esta Directiva, debiendo verificarse como parte del sistema de gestión de proveedores de materiales de partida.
  - Cuando estas células o tejidos humanos sean importados de terceros países deben cumplir unos estándares Comunitarios de calidad y seguridad equivalentes a los contenidos en la Directiva 2004/23/CE. Los requisitos de trazabilidad y de notificación de las reacciones y los efectos adversos graves se encuentran establecidos en la Directiva 2006/86/CE.
  - Puede haber casos en los que el procesado de células y tejidos utilizados como materiales de partida para medicamentos biológicos se lleve a cabo en los establecimientos de tejidos. Estas etapas de procesado, por ejemplo, la congelación, se encuentran bajo el alcance de la Directiva 2004/23/CE la cual estipula la necesidad de una Persona Responsable (PR).
  - Los tejidos y las células son liberados por la PR en el establecimiento de tejidos antes de su envío al fabricante del medicamento, después de lo cual se le aplican los controles habituales de materiales de partida de medicamentos. Los resultados de los análisis de todos los tejidos / células suministrados por el establecimiento de tejidos deben estar a disposición del fabricante del medicamento. Dicha información debe utilizarse para tomar decisiones acerca de la adecuada segregación del material y de su almacenaje. En los casos en que sea necesario comenzar la fabricación antes de haber recibido los resultados de los análisis del establecimiento de tejidos, los tejidos y las células pueden enviarse al fabricante del medicamento siempre que existan controles para prevenir la contaminación cruzada con tejidos y células que ya han sido liberados por la PR en el centro de tejidos.

---

<sup>18</sup> En el caso de las células derivadas de la sangre, el cumplimiento con la Directiva 2002/98 con respecto a la donación, obtención y análisis también es aceptable.

- e) El transporte de células y tejidos humanos a la planta de fabricación debe estar controlado mediante un acuerdo escrito entre las partes responsables. Las plantas de fabricación deben contar con la evidencia documental de la adherencia al cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento especificadas.
- f) Debe mantenerse la continuidad de los requisitos de trazabilidad iniciados en el establecimiento de tejidos hasta el/los receptor/es y viceversa, incluyendo los materiales en contacto con las células o tejidos.
- g) Debe existir un acuerdo técnico entre las partes responsables (por ejemplo, fabricantes, establecimientos de tejidos, promotores, titulares de la autorización de comercialización) que defina las responsabilidades de cada parte, incluida la PR y la Persona Cualificada.

38. Cuando se utilicen células humanas o animales como células sustentadoras en el proceso de fabricación, deben existir controles apropiados sobre la obtención, análisis, transporte y almacenamiento, incluyendo el control del cumplimiento con los estándares de donación, obtención y análisis equivalentes a los establecidos en la Directiva 2004/23/

#### **Sistema de lotes de siembra y de banco de células**

39. Con el objeto de prevenir desviaciones no deseadas de propiedades que podrían resultar de subcultivos repetidos o generaciones múltiples, la fabricación de sustancias y productos biológicos obtenidos por cultivos microbianos, cultivos celulares o propagación en embriones y animales debe basarse en un sistema de lotes de siembra virales y/o bancos de células.

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

41. Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones de maestro y de trabajo, debe realizarse bajo circunstancias que pueda demostrarse que son adecuadas. Esto debe incluir un ambiente debidamente controlado para proteger el lote de siembra, el banco de células y el personal que los maneja. Durante el establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no debe manejarse de forma simultánea en la misma área o por las mismas personas ningún otro material vivo o infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares o cepas celulares). Para las etapas previas a la generación de la siembra maestra o banco de células, en las que sólo se aplicarían los principios de las NCF, debe estar disponible la documentación que evidencie la trazabilidad, incluyendo todos los eventos relacionados con los componentes usados durante el desarrollo con un impacto potencial en la seguridad del producto (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde la fuente inicial y el desarrollo genético, si aplica. Para las vacunas se aplicarán los requisitos contenidos en la monografía 2005:153 "Vacunas de uso humano" de la Farmacopea Europea.

42. A continuación del establecimiento de los bancos de células maestro y de trabajo y de los lotes de siembra maestro y de trabajo, deben seguirse los procedimientos de cuarentena y liberación. Esto debe incluir la adecuada caracterización y análisis de contaminantes. La

idoneidad continuada para su uso debe además demostrarse por la consistencia de las características y calidad de los lotes sucesivos de producto. Debe documentarse la evidencia de la estabilidad y la recuperación de las siembras y bancos, y los registros se deben guardar de forma que permitan un análisis de tendencias.

43. Los lotes de siembra y bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en fase de vapor de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras y/o células en la misma área o equipo deben prevenir mezclas y tener en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.

45. Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente etiquetados y conservados a una temperatura adecuada. Debe mantenerse un inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento debe registrarse de forma continua, y el nivel de nitrógeno líquido, cuando se use, debe monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites establecidos y las acciones correctivas y preventivas tomadas deben registrarse.

46. Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones, para minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

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

### **Principios operativos**

48. La gestión de cambios debe tener en cuenta, de forma periódica, los efectos, incluidos los efectos acumulativos de los cambios (por ejemplo, en el proceso) en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

49. Los parámetros operacionales críticos (del proceso), u otros parámetros adicionales que afecten a la calidad del producto, tienen que estar identificados, validados, documentados y demostrar que se mantienen dentro de las especificaciones.

50. La estrategia de control para la entrada de materiales y artículos en las áreas de producción debe basarse en los principios de la QRM. En procesos asépticos, los artículos y materiales termoestables que entren en un área limpia o limpia/confinada, deben hacerlo preferentemente 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 donde puedan someterse a procedimientos efectivos de sanitización de superficies. Se acepta la esterilización de artículos y materiales en otros lugares, siempre que estén provistos de múltiples envolturas, de acuerdo al número de pasos hasta la entrada al área limpia, y que entren a través de una esclusa donde se tomen las precauciones de sanitización de superficie adecuadas.



51. Se debe demostrar que las propiedades de promoción del crecimiento de los medios de cultivo son adecuadas al uso al que están destinados. Si es posible, los medios se esterilizarán in-situ. Cuando sea posible, deben utilizarse filtros de esterilización en línea para la adición rutinaria de gases, medios, ácidos o alcalinos, agentes anti-espumantes, etc. a los fermentadores.
52. La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la toma de muestras se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para prevenir la contaminación. Deberá asegurarse la correcta conexión de los recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.
53. Puede ser necesaria la monitorización continua de algunos procesos de producción (por ejemplo, fermentación). Los datos resultantes deben formar parte del expediente del lote. Cuando se utilice el cultivo continuo, debe prestarse especial atención a los requisitos de control de calidad que surgen este tipo de método de producción.
54. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol y es necesario confinar estas actividades para minimizar la contaminación cruzada.
55. Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, deben tratarse de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy similares, el proceso de descontaminación tendrá que validarse con una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que éstos puedan variar de forma significativa en su resistencia al agente(s) implicado(s).
56. En casos de contaminación obvia, como los producidos por derrames o aerosoles, o si estuviera involucrado un organismo potencialmente peligroso, los materiales de producción y control, incluidos los documentos en papel, deben desinfectarse adecuadamente, o bien se transferirá la información por otros medios.
57. En los casos en los que durante la fabricación se lleve a cabo un proceso de inactivación o eliminación de virus, se deberán tomar medidas para evitar el riesgo de recontaminación de productos tratados con productos no tratados.
58. Para los productos inactivados por la adición de un reactivo (ej. microorganismos en el curso de fabricación de una vacuna) el proceso debe asegurar la inactivación completa del organismo vivo. Además de la mezcla minuciosa de cultivo e inactivante, se deberá considerar el contacto de todas las superficies en contacto con producto que estén expuestas al cultivo vivo y, cuando proceda, la transferencia a un segundo recipiente.
59. En cromatografía se usa una amplia variedad de equipos. Se deben seguir los principios de la QRM para diseñar la estrategia de control de las matrices, las carcasas y equipos asociados, cuando se utilizan en la producción en campañas y en ambientes multi- producto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en diferentes etapas del proceso. Deben definirse los criterios de aceptación, las condiciones de trabajo, los métodos de regeneración, el tiempo de vida y los métodos de sanitización o esterilización de las columnas.



60. Cuando se utilicen equipos y materiales irradiados, se deberá consultar el Anexo 12 del Volumen 4 del Eudralex para mayor información.

61. Debe haber un sistema para asegurar la integridad y el cierre de los envases después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios representen un riesgo especial, y deben existir procedimientos para abordar cualquier fuga o derrame. Las operaciones de llenado y acondicionado necesitan tener procedimientos in situ para mantener el producto dentro de los límites especificados, ej., tiempo y/o temperatura.

62. Las actividades de manipulación de viales que contienen agentes biológicos vivos tienen que llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación de otros productos o la introducción de los agentes vivos en el ambiente de trabajo o en el ambiente externo. Como parte de la gestión de riesgos se debe tener en cuenta la viabilidad de dichos organismos y su clasificación biológica.

63. Se debe tener cuidado en la preparación, impresión, almacenamiento y aplicación de etiquetas, incluyendo cualquier texto específico en productos para pacientes concretos en el acondicionamiento primario o secundario.

En el caso de productos autólogos, debe estar indicado en el acondicionamiento secundario la identificación única del paciente y la declaración “solo para uso autólogo”, o si no hubiese acondicionamiento secundario, en el acondicionamiento primario.

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

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

### **Control de calidad**

66. Los controles durante el proceso desempeñan un papel más importante para garantizar la consistencia de la calidad de las sustancias activas y los medicamentos biológicos que para los productos convencionales. Estos controles en proceso deben hacerse en las etapas adecuadas de producción para controlar aquellas condiciones que son importantes para la calidad del producto terminado.

67. Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante largos periodos de tiempo (días, semanas o periodos más largos), debe considerarse la inclusión en el programa de estabilidad en curso de los lotes de productos terminados fabricados con intermedios almacenados durante el periodo máximo.

68. Ciertos tipos de células (ej. células autólogas), pueden estar disponibles en cantidades limitadas y, cuando esté permitido en la AC, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada de ensayo y conservación de muestras.

69. Para productos celulares, los ensayos de esterilidad se deben llevar a cabo en cultivos de células o bancos de células libres de antibiótico para dejar evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y por hongos y para poder detectar organismos perjudiciales cuando proceda.

70. Para medicamentos biológicos con un tiempo de vida corto, que para los propósitos de este anexo se entendería un periodo de 14 días o menos, y que necesitan la certificación del lote antes de completar todos los ensayos de control de calidad del producto terminado (ej. ensayo de esterilidad), se tiene que establecer una estrategia adecuada de control. Esos controles deben estar basados en el profundo conocimiento del producto y del desarrollo del proceso y deben tener en cuenta los controles y propiedades de los materiales de partida y materias primas. Es esencial la descripción exacta y detallada de todo el proceso de liberación, incluida las responsabilidades de todo el personal involucrado en la evaluación de los datos de producción y datos analíticos. Tiene que haber un sistema de evaluación continua de la efectividad del sistema de garantía de calidad, incluyendo el mantenimiento de registros que permita una evaluación de tendencias. Cuando no sea posible realizar los ensayos en el producto terminado debido a su corto periodo de vida, se deben considerar métodos alternativos de obtención de datos equivalentes (ej. métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes se puede llevar a cabo en dos o más etapas:

- a) Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los protocolos de producción del lote, los resultados de la monitorización ambiental (cuando estén disponibles) que deben cubrir las condiciones de producción, todas las desviaciones que se hayan producido con respecto a los procedimientos normales y los resultados analíticos disponibles para su revisión en preparación para la certificación inicial por parte de la Persona Cualificada.
- b) Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible para su certificación final por parte de la Persona Cualificada. Debe disponerse de un procedimiento para describir las medidas que deben tomarse (incluida la coordinación con el personal clínico) cuando se obtienen resultados fuera de especificaciones. Estos hechos deben ser investigados minuciosamente y deben documentarse las medidas correctivas y preventivas tomadas para evitar la recurrencia.

## PARTE B. GUÍA ESPECÍFICA PARA PRODUCTOS ESPECIALES

### B1. PRODUCTOS PROCEDENTES DE FUENTES ANIMALES<sup>19</sup>

Esta guía aplica a materiales de naturaleza animal, lo que incluye materiales procedentes de establecimientos tales como mataderos. Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, deben aplicarse los controles basados en los principios de la QRM; véanse también los requisitos de las monografías de la Farmacopea Europea, incluyendo la necesidad de realizar ensayos específicos en etapas definidas. Debe disponerse de documentación para demostrar la trazabilidad<sup>20</sup> de la cadena de suministro<sup>27</sup> y las funciones claras de los participantes en la cadena de suministro, incluyendo normalmente un diagrama de proceso suficientemente detallado y actualizado.

1. Se debe disponer de programas de monitorización para las enfermedades animales que puedan afectar a la salud humana. Las organizaciones deben tener en cuenta los informes procedentes de fuentes fidedignas sobre la prevalencia de las enfermedades a nivel nacional para la evaluación de los factores de riesgo y mitigación. Esas organizaciones incluyen la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, Oficina Internacional de Epizootias<sup>21</sup>). Esto debe complementarse con información sobre monitorización y programa(s) de control de salud a nivel nacional y local, éstos últimos para incluir las fuentes (Ej. granjas o explotaciones intensivas) a partir de las que se obtienen los animales, y las medidas de control establecidas durante el transporte a los mataderos.
2. Cuando los mataderos se usen como fuente de tejidos animales, se debe mostrar que operan con estándares equivalentes a los utilizados en la UE. Se deben tener en cuenta los informes procedentes de organizaciones como la Oficina Alimentaria y Veterinaria<sup>22</sup> que verifica el cumplimiento con los requisitos de seguridad y calidad alimentaria, veterinaria y sanidad vegetal dentro de la UE y en terceros países que exportan a la UE.
3. Las medidas de control para los materiales de partida y las materias primas en establecimientos como los mataderos deben incluir elementos apropiados de un Sistema de Gestión de Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de formación de operarios, trazabilidad de materiales, control y consistencia. Estas medidas pueden conseguirse con la aplicación de normativas distintas a las NCF de la UE pero debe demostrarse que proporcionan niveles equivalentes de control.
4. Se deben establecer medidas de control para materiales de partida y materias primas para prevenir intervenciones que puedan afectar a la calidad de los materiales, o que al menos proporcionen evidencia de tales actividades, durante su paso a través de la cadena de fabricación y suministro. Esto incluye el movimiento de material entre los lugares de recogida inicial, purificación parcial y final, lugares de almacenamiento, plataformas, agrupadores y brókers. Deben registrarse los detalles de esos acuerdos dentro del sistema de trazabilidad, así como cualquier incidencia registrada, investigada, y las acciones tomadas.

<sup>19</sup> Ver además los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea 0333

<sup>20</sup> Ver capítulo 5 de las NCF

<sup>21</sup> [http://www.oie.int/eng/en\\_index.htm](http://www.oie.int/eng/en_index.htm)

<sup>22</sup> [http://ec.europa.eu/food/fvo/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm)

5. Se deben llevar a cabo auditorias periódicas de los proveedores de los materiales de partida y de materias primas para verificar el cumplimiento de los controles de los materiales en las diferentes etapas del proceso de fabricación. Las desviaciones se deben investigar de acuerdo a su importancia y se debe disponer de información completa de las mismas. Se deben establecer sistemas para asegurar que se llevan a cabo acciones correctivas y preventivas efectivas.

## **B2. PRODUCTOS ALÉRGENOS**

Los materiales pueden ser fabricados por extracción a partir de fuentes naturales o por tecnología del ADN recombinante.

1. Las fuentes de obtención de materiales deben estar descritas con suficiente detalle para asegurar la consistencia en su suministro, por ejemplo, nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de contaminación, método de recogida. Aquellos que derivan de animales deben proceder de fuentes sanas. Se deben establecer controles de bioseguridad apropiados para las colonias (ej. ácaros, animales) usadas para la extracción de alérgenos. Los productos alérgenos deben almacenarse bajo condiciones definidas para minimizar su deterioro.
2. Los pasos del proceso de producción incluyendo los pasos de pre-tratamiento, extracción, filtración, diálisis, concentración o congelación-secado deben estar descritos en detalle y deben estar validados.
3. Los procesos de modificación para fabricar extractos alérgenos modificados (ej. alergoides, conjugados) deben estar descritos. Los intermedios en el proceso de fabricación deben estar identificados y controlados.
4. Las mezclas de extractos de alérgenos deben prepararse a partir de extractos individuales procedentes de materiales de partida únicos. Cada extracto individual debe considerarse como una sustancia activa.

## **B3. INMUNOSUEROS ANIMALES**

1. Debe tenerse especial cuidado en el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y ausencia de agentes adventicios. La preparación de materiales usados para inmunizar las fuentes animales (ej. antígenos, transportadores de haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de esos materiales inmediatamente antes de la inmunización deben realizarse de acuerdo a procedimientos escritos.
2. Los calendarios de inmunización, test sanguíneo y extracción de sangre deben ajustarse a los aprobados en la AEC o en la AC.
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (Ej. Fab or F(ab')<sub>2</sub>) y cualquier modificación adicional deben ser conformes con los parámetros validados y aprobados. Cuando dichos enzimas estén formados por varios componentes, se debe asegurar su consistencia.



#### **B4. VACUNAS**

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

#### **B5. PRODUCTOS RECOMBINANTES**

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

#### **B6. ANTICUERPOS MONOCLONALES**

1. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas de ratón, hibridomas humanos o por tecnología del ADN recombinante. Se debe disponer de medidas de control adecuadas para las diferentes fuentes celulares (incluidas las células sustentadoras si se usan) y para los materiales utilizados para establecer el hibridoma/línea celular, para asegurar la seguridad y calidad del producto. Se debe verificar que éstos están dentro de los límites aprobados. Se debe dar especial importancia a la ausencia de virus. Cabe señalar que los datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.

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

## **B7. PRODUCTOS DE ANIMALES TRANSGÉNICOS**

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

1. Se puede utilizar una gama de especies para producir medicamentos biológicos que puede expresarse en los fluidos corporales (por ejemplo, leche) para la recolección y purificación. Los animales deben estar claramente identificados de forma unívoca y se debe disponer de medidas suplementarias en caso de pérdida del marcador principal.
2. Los acuerdos para el alojamiento y cuidado de los animales deben estar definidos de forma que se minimice la exposición de los animales a agentes patógenos y zoonóticos. Se deben establecer medidas adecuadas para proteger el ambiente externo. Se debe establecer un programa de monitorización de salud y todos los resultados deben estar documentados, debe investigarse cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del animal y en lotes previos de producto. Se deben tomar precauciones para asegurar que ningún producto terapéutico usado para tratar a los animales contamine el producto.
3. La genealogía desde los animales fundadores a los animales de producción tiene que documentarse. Dado que una línea transgénica deriva de un único animal fundador modificado genéticamente, los materiales procedentes de diferentes líneas transgénicas no deben mezclarse.
4. Las condiciones bajo las que el producto es recogido deben ser conformes con las descritas en la AC o la AEC. El esquema de recogida y las condiciones bajo las que los animales pueden ser apartados de la producción deben llevarse a cabo según procedimientos y límites de aceptación aprobados.

## **B8. PRODUCTOS DE PLANTAS TRANSGÉNICAS**

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

1. Pueden requerirse medidas adicionales a aquellas proporcionadas en la Parte A para prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestros y de los bancos transgénicos de trabajo por materiales externos de plantas y agentes adventicios relevantes. Se debe monitorizar la estabilidad del gen dentro de un número de generaciones definido.

2. Las plantas deben estar identificadas de forma clara y unívoca, y la presencia de rasgos clave de la planta, incluido el estado de salud, se debe verificar a intervalos definidos durante el periodo de cultivo para asegurar la consistencia del rendimiento entre cultivos.
3. Se deben definir planes de seguridad para la protección de cultivos, siempre que sea posible, para minimizar la exposición a contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se deben tomar medidas para prevenir la contaminación del producto con pesticidas y fertilizantes. Se debe establecer un programa de monitorización y se deben documentar todos los resultados, se debe investigar cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.
4. Se deben definir las condiciones bajo las cuales las plantas pueden ser retiradas de la producción. Se deben establecer límites de aceptación para materiales (por ejemplo, proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se debe verificar que los resultados están dentro de los límites aprobados.
5. Las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a los atributos de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la siembra, durante el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados, deberán ser documentadas. Se deberán tener en cuenta los principios incluidos en documentos tales como la Directriz sobre “Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de partida de origen vegetal”<sup>23</sup> para establecer tales criterios.

## GLOSARIO ANEXO 2

Solo se incluyen entradas a este glosario cuando los términos se usan en el Anexo 2 y requieren una explicación adicional. Las definiciones que actualmente existen en la legislación o en otras fuentes sólo están referenciadas. Además de este glosario, el glosario de NCF del volumen 4<sup>24</sup> del Eudralex aplica salvo que se indique lo contrario.

**Adyuvante:** Sustancia química o biológica que aumenta la respuesta inmune contra un antígeno.

**Alérgoides:** Alérgenos que han sido modificados químicamente para reducir la reactividad de la IgE.

**Andamiaje:** Soporte, vehículo de transferencia o matriz que puede proporcionar estructura o facilitar la migración, la unión o el transporte de células y / o moléculas bioactivas.

**Anticuerpo:** Proteínas producidas por los linfocitos B que se unen a antígenos específicos. Los anticuerpos se pueden dividir en dos tipos principales basados en diferencias clave en su método de fabricación:

<sup>23</sup> Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005.

<sup>24</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf).

- **Anticuerpos monoclonales (MAb):** Población homogénea de anticuerpos obtenida a partir de un único clon de linfocitos o por tecnología recombinante, y que se unen a un único epítipo.
- **Anticuerpos policlonales:** Derivados de un grupo de clones de linfocitos, producidos en humanos y animales en respuesta a los epítopos de la mayoría de las moléculas que no son propias del individuo.

**Área:** Un conjunto específico de salas dentro de un edificio asociado con la producción de uno o varios productos, que cuenta con una unidad de tratamiento de aire común.

**Antígenos:** Sustancias (por ejemplo, toxinas, proteínas extrañas, bacterias, células tisulares) capaces de inducir respuestas inmunes específicas.

**Banco de células:** Colección de recipientes adecuados, cuyo contenido es de composición uniforme, almacenados en las condiciones definidas. Cada recipiente representa una alícuota de un único conjunto de células.

**Banco de células de trabajo (BCT):**- Conjunto homogéneo de microorganismos o células, que se distribuyen uniformemente en un número de recipientes derivados de un banco de células maestro, que se almacenan de forma que se asegure su estabilidad y para su uso en producción. **Siembra de virus de trabajo** – como lo anterior pero relativo a virus, **banco transgénico de trabajo** – como lo anterior pero relativo a plantas o animales transgénicos.

**Banco de células maestro (BCM):** Una alícuota de un único conjunto de células que generalmente ha sido preparado a partir del clon celular seleccionado bajo condiciones definidas, distribuido en varios recipientes y almacenado bajo condiciones definidas. El BCM se utiliza para obtener todos los bancos de células de trabajo. **Siembra de Virus maestro (MVS)** – como lo anterior, aplicado a virus; **Banco transgénico maestro** - como lo anterior, aplicado a plantas o animales transgénicos.

**Carga microbiana:** El nivel y tipo (por ejemplo, aceptables o no) de microorganismos presentes en materias primas, medios, sustancias biológicas, intermedios o productos. Se considera contaminación cuando el nivel y/o tipo excede las especificaciones.

**Células somáticas:** Células diferentes a las células reproductoras (línea germinal) que forman el cuerpo de un humano o animal. Estas células pueden ser células vivas somáticas autólogas (procedentes del paciente), alogénicas (procedentes de otro ser humano) o xenogénicas (procedentes de animales), que han sido manipuladas o alteradas ex-vivo, para ser administradas en humanos para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo.

**Células sustentadoras:** Células usadas en co-cultivo para mantener a las células troncales pluripotenciales. Para el cultivo de células troncales embrionarias humanas, las líneas sustentadoras típicas son fibroblastos embrionarios de ratón o fibroblastos embrionarios humanos que han sido tratados para evitar que se dividan.



**Excipiente:** Ver artículo 1(3b) de la Directiva 2001/83/CE.

**Ex-vivo:** Los procesos se llevan a cabo en tejidos o células fuera del cuerpo vivo y vuelven al cuerpo vivo.

**Fabricación por campaña:** La fabricación secuencial de series de lotes del mismo producto en un periodo de tiempo dado, seguido de un estricto cumplimiento de las medidas de control aceptadas antes de pasar a otro producto. Los productos no se procesan al mismo tiempo pero pueden procesarse en el mismo equipo.

**Gen:** Secuencia de ADN que codifica una (o más) proteína(s).

**Hapteno:** Molécula de bajo peso molecular que por sí misma no es un antígeno a no ser que se conjuga con una molécula transportadora.

**Hibridoma:** Línea celular inmortalizada que segrega los anticuerpos (monoclonales) deseados y que normalmente derivan de la fusión de linfocitos B con células tumorales.

**Instalación multi-producto:** Instalación que fabrica, ya sea de forma concurrente o en campaña, diferentes medicamentos biológicos y productos y en la que el/los equipo (s) puede(n) o no, estar dedicados a sustancias específicas o productos.

**In-vivo:** Procedimientos llevados a cabo en organismos vivos.

**Liberación intencionada:** Ver el artículo 2(3) de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 12 de marzo de 2001 sobre la liberación intencionada al ambiente de organismos modificados genéticamente y que revoca la Directiva del Consejo 90/220/EEC

**Libre de patógeno específico (SPF):** Materiales animales (por ejemplo, pollos, embriones o cultivos celulares) empleados para la producción o control de calidad de medicamentos biológicos derivados de grupos de animales (por ejemplo, rebaños o manadas) libres de patógenos específicos. Esos rebaños o manadas se definen como animales que comparten un ambiente común y tienen sus propios cuidadores que no tienen contacto con grupos no SPF.

**Materia primas:** Ver el párrafo cuarto del punto 3.2.1.1.b. de la Parte I del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

**Materiales de partida:** Ver los párrafos primero y segundo del punto 3.2.1.1.b de la Parte I del Anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

**Medicamento biológico:** Ver el punto 3.2.1.1.b. del tercer párrafo de la Parte I del Anexo I de la Directiva 2001/83/EC.



**Monosepsis (axénico):** Organismo único en cultivo que no es contaminado con ningún otro organismo.

**Nivel de Bioseguridad (BSL):** Las condiciones de contención requeridas para la manipulación segura de organismos de diferentes niveles de riesgo, desde BSL1 (menor riesgo, no es probable que causen enfermedades en humanos) hasta BSL4 (mayor riesgo, causa de enfermedad severa, con probabilidad de propagarse y sin tratamiento efectivo disponible para su prevención o tratamiento).

**Organismo modificado genéticamente (OMG):** Ver artículo 2 (2) de la Directiva 2001/18/CE.

**Persona Responsable (PR):** Persona designada de acuerdo al artículo 17 de la Directiva 2004/23/CE.

**Plásmido:** Un plásmido es una pieza de ADN normalmente presente en una célula bacteriana como una entidad circular separada de los cromosomas; puede ser modificada por técnicas de biología molecular, purificada fuera de la célula bacteriana y usada para transferir su ADN a otra célula.

**Producto intermedio:** Ver la definición en el Glosario y en la parte II de las NCF.

**Revisión retrospectiva:** Procedimiento documentado para trazar medicamentos biológicos o productos que pueden estar negativamente afectados por el uso o incorporación de materiales animales o humanos cuando cualquiera de esos materiales no cumplen los ensayos de liberación debido a la presencia de agente(s) contaminante(s) o cuando motivos de preocupación se hacen evidentes en la fuente animal o humana.

**Sistema cerrado:** Aquél en el que una sustancia activa o medicamento no está expuesta al ambiente de la sala durante la fabricación.

**Stock celular:** Células primarias expandidas hasta un número determinado de células para ser alicuotadas y utilizadas como material de partida de producción para un número limitado de lotes de medicamentos a base de células.

**Sustancia Activa:** Ver artículo 1(3a) de la Directiva 2001/83/EC.

**Transgénico:** Organismo que contiene un gen extraño en su composición genética normal para la expresión de materiales farmacéuticos biológicos.

**Uso confinado:** Ver artículo 2(c) de la Directiva 2009/41/CE para todos los organismos modificados genéticamente.

**Zoonosis:** Enfermedades animales que pueden ser transmitidas a humanos.