UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PANORAMA REGULATORIO A BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUIMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

CRISTIAN FLORENCIO MORENO

MÉXICO D.F. **2009**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: María del Socorro Alpízar Ramos.

VOCAL: Pedro Salvador Valadez Eslava.

SECRETARIO: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez.

1er SUPLENTE: Ricardo Meza Pérez.

2do SUPLENTE: Jorge Rafael Martínez Peniche.

FACULTAD DE QUÍMICA

Asesora: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez. _____

Sustentante: Cristian Florencio Moreno. _____

Agradecimientos.

Quiero agradecer a mis padres, a mis hermanas y a Selene por su apoyo, sus consejos, su cariño y su paciencia: ustedes han sido imprescindibles en esta etapa de mi vida.

Por supuesto también a mis amigos: Adrián, Adriana Noelle, Araceli, Carolina, Guillermo, Hugo Alberto, Ileana, Lina, Pável, Rocko, Selene y Yeco; por los buenos momentos, por su amistad, su sinceridad y por aportar (con toda intención o no) ideas, experiencias y alegrías invaluables.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y a todos mis profesores por contribuir a mi formación profesional.

ÍNDICE

	Pag.
1.0 OBJETIVO.	**5**
2.0 INTRODUCCION.	**5**
3.0 BIOTECNOLOGÍA.	**6**
3.1 IMPORTANCIA DE LA BIOTECNOLOGÍA.	**7**
3.2 LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO.	**8**
4.0 ALCANCE.	**9**
5.0 EL ORIGEN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.	**9**
6.0 LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN MÉXICO.	**10**
NOM-164-SSA1-1998.	**10**
NOM-059-SSA1-2006.	**11**
6.1 PERSONAL.	**12**
6.2 ÁREAS.	**13**
6.3 EQUIPO.	**14**
6.4 MATERIALES.	**15**
6.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.	**16**
7.0 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN EL EXTRANJERO.	**19**
7.1 CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN.	**19**
7.1.1 PERSONAL.	20
7.1.2 ÁREAS.	20
7.1.3 EQUIPO.	21
7.1.4 MATERIALES.	22
7.1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.	23
7.2 LA UNIÓN EUROPEA.	**25**
7.2.1 PERSONAL.	26
7.2.2 ÁREAS.	27
7.2.3 EQUIPO.	28
7.2.4 MATERIALES.	28
7.2.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.	29
7.3 ESTADOS UNIDOS.	**31**
7.3.1 PERSONAL.	31
7.3.2 ÁREAS.	32
7.3.3 EQUIPO.	33
7.3.4 MATERIALES.	33
7.3.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.	34

8.0 ANÁLISIS COMPARATIVO. 36

9.0 DISCUSIÓN. 39

10.0 CONCLUSIÓN. 41

11.0 BIBLIOGRAFÍA. 42

PANORAMA REGULATORIO A BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS

1.0 OBJETIVO.

Realizar un análisis comparativo de los lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación para productos biológicos y biotecnológicos a nivel nacional e internacional.

2.0 INTRODUCCION.

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF ó GMP's, por sus siglas en inglés) son un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.[1]

La fabricación de los productos biológicos/biotecnológicos implica condiciones específicas de seguridad debido a las características del proceso y los materiales utilizados para su producción, los cuales pueden ser de origen biológico, medios de cultivo o cultivos celulares.

El riesgo potencial de contaminación exige tomar medidas necesarias para garantizar su pureza, seguridad y eficacia, por tal motivo se abordarán las GMP's considerando los principales factores de contaminación en un producto: personal, áreas, equipo, materiales y proceso de fabricación.

3.0 BIOTECNOLOGÍA.

La Organización de la Industria Biotecnológica (BIO, por sus siglas en inglés), con sede en Washington D.C, Estados Unidos, adopta una definición clara y concisa de biotecnología evidentemente desde un punto de vista industrial: “El uso de procesos celulares y biomoleculares para resolver problemas o hacer productos útiles”.[2]

Sin embargo, con un enfoque regulatorio, El Código Federal de Regulación (CFR, por sus siglas en inglés) establece que la biotecnología “es cualquier técnica que use organismos vivos (o partes de organismos) para hacer o modificar productos, para mejorar plantas o animales, o para desarrollar microorganismos para un uso específico. Incluye el desarrollo de materiales que imiten estructuras moleculares o funciones de sistemas vivos”[3]

Si bien la relación del hombre con los procesos biológicos comenzó con la producción de alimentos como queso, pan y vino desde hace más de 6000 años.[2] La biotecnología moderna tuvo su origen en los años 60’s, tomando como plataforma grandes aportaciones a la ciencia en las áreas de microbiología, bioquímica y genética.

En 1978, basándose en trabajos hechos por los investigadores Stanley Cohen y Herbert Boyer sobre una técnica innovadora de DNA recombinante, la biotecnología industrial surge al insertar un gen sintético de insulina humana en la bacteria *E. coli* con el fin de producir insulina a partir de este organismo.[4]

Desde entonces, por medio de la biotecnología se han obtenido más de 200 agentes terapéuticos y vacunas, incluyendo fármacos para el tratamiento de cáncer, diabetes, Virus de Inmunodeficiencia Humana y enfermedades autonimunes.[5]

En la actualidad más de 400 productos biotecnológicos se encuentran en pruebas clínicas y tienen como objetivo terapéutico el tratamiento de varios tipos de cáncer, Alizheimer, insuficiencia cardiaca, diabetes, esclerosis múltiple y artritis, entre otras.[5]

3.1 IMPORTANCIA DE LA BIOTECNOLOGÍA.

En un entorno de rápido avance científico y tecnológico como lo es el desarrollo de fármacos y medicamentos, aunado a la fácil distribución de éstos alrededor del mundo por efectos de la globalización, se vuelve imprescindible que la regulación en todos sus rubros, en especial en materia de salud, crezca a la par de la ciencia.

De acuerdo a un reporte realizado por Paugh J, Lafrance[6], tan solo el 29% de las compañías biotecnológicas en Estados Unidos, el país con mayor inversión en Investigación y Desarrollo biotecnológico, según la Organización y Cooperación para el Desarrollo Económico[7] (OECD, por sus siglas en inglés), están enfocadas en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Eso ha contribuido a que cada vez más productos de origen biotecnológico obtengan la aprobación por parte de organismos regulatorios.

Un informe realizado por la Organización Farmacéutica de Investigación y Fabricación de América (PhRMA, por sus siglas en inglés)[8] reveló que, hasta el año 2006, existían 418 medicamentos de biotecnología en desarrollo para más de 100 enfermedades; Entre los cuales están incluidos 210 medicamentos para el cáncer, 50 para las enfermedades infecciosas, 44 para las enfermedades autoinmunes, y 22 para el SIDA/VIH y condiciones relacionadas.

Estos medicamentos potenciales están ya sea en pruebas clínicas en seres humanos, o bajo estudio por Food and Drug Administration, (FDA) y se sumarán a la lista de 125 medicamentos de biotecnología que ya han sido aprobados y están disponibles para los pacientes. Sin duda, estos resultados destacan la importancia que ha adquirido la biotecnología en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Muchos agentes terapéuticos biotecnológicos son considerados productos biológicos, tomando en cuenta que son derivados de organismos vivos. Los productos biológicos son mezclas complejas cuyos ingredientes activos son

normalmente proteínas, con un tamaño molecular cientos de veces mayor que los encontrados en la mayoría de los medicamentos existentes.

3.2 LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO.

El Reglamento General de Insumos para la Salud [9] tiene como objetivo reglamentar el control sanitario de los Insumos y de los remedios herbolarios, así como el de los establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos.

En el Artículo 81 de dicho Reglamento, se incluyen dentro de los productos biotecnológicos a las proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, péptidos sintéticos y ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos; además de otras sustancias que la secretaria de salud considere conforme a los avances técnicos y científicos. También se clasifican los productos biotecnológicos en biofármacos y biomedicamentos, entendiendo por estos términos:

- Biofármaco: Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento.

- Biomedicamento: Toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Por otra parte, en la Ley General de Salud, [10] se consideran productos biológicos: los toxoides, vacunas y preparaciones bacterianas de uso parenteral; vacunas virales de uso oral o parenteral; sueros y antitoxinas de origen animal; hemoderivados; vacunas y preparaciones microbianas para uso

oral; materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente; antibióticos; hormonas macromoleculares y enzimas, además de otras sustancias que determine la Secretaría de Salud.

4.0 ALCANCE.

Para el desarrollo de este tema únicamente se considerarán aquellos productos biotecnológicos que sean utilizados para la fabricación de medicamentos y aquellos que por sí mismos tengan un efecto preventivo o de restitución de la salud. En el caso de los productos biológicos únicamente a las vacunas, toxoides y toxinas.

5.0 EL ORIGEN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

A comienzos del siglo XX, en Estados Unidos, era común la comercialización de tónicos o elíxires milagro que prometían ser la cura de numerosas enfermedades. Muchos de ellos estaban fabricados en condiciones insalubres y su efecto sobre la salud distaba de lo esperado por el consumidor.

Posteriormente, en los años 30's, las sulfas fueron introducidas al mercado como medicamentos antiinfecciosos. Para la fabricación del *elixir de sulfanilamida* una compañía utilizó dietilenglicol, un disolvente tóxico, que ocasionó la muerte de 107 personas.[11] Este suceso dio origen a una Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C, por sus siglas en inglés), en la cual se requería a las compañías probar que sus productos eran seguros antes de comercializarlos.[12]

En la década de los 40's una compañía fabricó y comercializó tabletas de sulfatiazol las cuales estaban contaminadas con fenobarbital, ocasionando la muerte de 300 personas. Este incidente dio pauta para que la FDA revisara los requerimientos de fabricación y control de calidad.[12]

En 1960 el senador Estes Kefauver, realizó audiencias sobre propuestas para fortalecer la vigilancia de la FDA, incluyendo nuevos reglamentos para el monitoreo de las prácticas de fabricación. Esta idea se vio reforzada al conocerse los efectos de la talidomida en recién nacidos en 1962, pues ante esta noticia el congreso adoptó las enmiendas hechas por Kefauver.[11, 12]
Fue así como se formalizaron las GMP's, en donde se requirió del reporte de eventos adversos y regulación de los estudios clínicos para el registro de medicamentos.

En la actualidad las GMP's representan la mejor manera de proteger al usuario final, al tener la finalidad de asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

6.0 LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN MÉXICO.

En México se cuenta con dos Normas Oficiales referentes a las GMP's, las cuales son:

- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.[13]

- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.[1]

NOM-164-SSA1-1998.

La NOM-164-SSA1-1998, tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos necesarios para las buenas prácticas de fabricación de fármacos o principios activos; así mismo, se establece que es de carácter obligatorio para los establecimientos dedicados a la fabricación de los fármacos o principios activos.

Esta Norma incluye a los principios activos biotecnológicos (biofármacos), como lo indica la definición de fármaco:

“Fármaco: a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.”

Los lineamientos de esta Norma hacen énfasis en el establecimiento de un buen control documental mediante registros y Procedimientos Normalizados de Operación (PNO’s) para todas las actividades. Describe las características generales del personal, su organización y asignación de actividades para las áreas de producción y calidad. Considera controles de la producción, de laboratorio, almacenamiento y distribución; así mismo, contempla actividades como la recuperación, el reproceso y el retrabajo de producto en diferentes etapas y además el manejo de quejas y devoluciones.

NOM-059-SSA1-2006.

La NOM-059-SSA1-2006, como se indica, esta enfocada en la fabricación de medicamentos. Tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objetivo de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. Es de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

La NOM-059-SSA1-2006 indica lineamientos referentes al personal; describe con detalle la documentación (organizacional, legal y operativa) con la que debe contar un establecimiento enfocado en la producción de medicamentos; incluye lineamientos describen las características generales de las áreas y el equipo. Toma en cuenta controles de la producción, acondicionamiento y

laboratorio analítico; además de una descripción detallada de las actividades de validación. También contiene lineamientos referentes a las maquilas, desviaciones, manejo de quejas y devoluciones.
A continuación se abordarán los lineamientos de GMP's incluidos en la NOM-164-SSA1-1998 y la NOM-059-SSA1-2006 referentes al personal, áreas, equipo, materiales y proceso de fabricación.

6.1 PERSONAL.

Tanto en la NOM-059-SSA1-2006 como en la NOM-164-SSA1-1998, los requisitos a cumplir en este punto están enfocados hacia la capacitación periódica del personal por medio de un programa que incluya capacitación en las actividades que realiza, GMP's y PNO's. Cabe resaltar que únicamente la Norma NOM-059-SSA1-2006 incluye la capacitación en el rubro de seguridad como parte del programa de capacitación.

Otro punto importante incluido en ambas Normas se refiere a la realización periódica de exámenes médicos al personal que labora en las áreas de producción; la exclusión de las áreas de producción al personal que presente enfermedades infecciosas y lesiones abiertas, con el fin de evitar poner en riesgo la calidad del producto. La Norma NOM-059-SSA1-2006 no sólo se limita a incluir estos lineamientos, sino que indica que se debe instruir al personal para reportar cualquier condición de enfermedad que pueda tener efectos adversos sobre el producto.

Se indica la necesidad de portar vestimenta y equipo adecuados, definida mediante procedimientos escritos, en las áreas de fabricación; también se enfatiza en el cambio de ropa antes de salir y reingresar a dichas áreas. Se incluyen también lineamientos que enfatizan la prohibición de actividades como almacenamiento y consumo de alimentos en áreas de trabajo; ya que podrían poner en riesgo la calidad de los productos.

6.2 ÁREAS.

De acuerdo a la NOM-164-SSA1-1998, las áreas deben ser construidas con acabados que resistan los agentes químicos que se utilizan; encontrarse en buen estado, ordenadas, limpias y además de corresponder a sus necesidades y requisitos de uso y nivel de producción. Los almacenes, las áreas de producción, calidad y servicios al personal deben estar separadas para evitar la contaminación.

Una medida fundamental para el control de la contaminación es el manejo adecuado de los residuos, para tal efecto se establece en ambas Normas que el drenaje de las áreas de fabricación debe de estar construido de manera que se impida el regreso de gases o líquidos; además de contar con procedimientos escritos para la disposición de los residuos y el control de fauna nociva. Es importante recalcar que únicamente la NOM-059-SSA1-2006 indica que el procedimiento de disposición de los residuos debe asegurar el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria.

La NOM-059-SSA1-2006 establece que la prevención de la contaminación debe de estar contemplada desde el diseño del establecimiento y de las áreas: se indica que las áreas de fabricación deben de estar diseñadas de forma que permitan un flujo de personal y materiales que no pongan en riesgo la calidad de los procesos y productos; además de contar con un balanceo de presiones diferenciales y acabados sanitarios.

Para minimizar el riesgo de contaminación se establecen lineamientos que indican el acceso controlado a las áreas de producción; la necesidad de contar con controles de aire, polvo, temperatura y humedad que no permitan el ingreso de contaminantes externos; así como el aislamiento de las áreas destinadas al manejo de animales, sanitarios y comedor de las áreas de fabricación.

Otra medida muy importante expuesta en la NOM-059-SSA1-2006 es la necesidad de tener áreas y servicios (sistemas de aire) dedicados en las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios (particularmente los

sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo.

La NOM-059-SSA1-2006 indica que se deben definir los requerimientos del producto, los procesos, los sistemas críticos y servicios y el alcance de la instalación mediante un plan. Tal indicación resulta importante para la fabricación de biológicos; pues al tomar en cuenta los requerimientos la construcción del establecimiento o del área será mucho mas adecuada para la fabricación de productos biológicos. Se incluye además una medida para evitar la contaminación que podría originar resultados analíticos erróneos, la cual indica la separación física de las áreas de pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales.

En la NOM-059-SSA1-2006 se profundiza un poco más en cuanto a la limpieza y sanitización de las áreas. Considerando su clasificación y mediante procedimientos escritos se deben describir la forma y frecuencia de estas actividades; la preparación de los agentes de limpieza y sanitización; así como la rotación los agentes de sanitización. Cabe resaltar que se menciona que se deben realizar evaluaciones periódicas para monitorear la contaminación microbiológica.

6.3 EQUIPO.

En lo referente al equipo, la NOM-164-SSA1-1998 establece la necesidad de definir en conjunto (personal involucrado) las características de cada equipo; con el fin de que las características de diseño y funcionamiento correspondan a los requerimientos de cada área. En la NOM-164-SSA1-1998 y la NOM-059-SSA1-2006 se establece que el equipo debe estar diseñado y ubicado de manera que se facilite su limpieza y mantenimiento; así mismo que la ubicación del equipo no interfiera con el flujo de materiales y personal. Los materiales con que está hecho el equipo no deben ser reactivos, absortivos o adsortivos al entrar en contacto con los materiales y productos de proceso.

Por otro lado, los instrumentos críticos son aquellos que proporcionan una medición que tendrá un impacto directo en el producto, ya que son usados para medir parámetros de producción o la conformidad frente a especificaciones. Es por esta razón que se establece la obligación de contar con un programa de calibración de instrumentos críticos y equipo; procedimientos escritos para realizar la calibración; y registros que la respalden.

Las medidas de prevención de la contaminación se basan en inocuidad de las superficies del equipo de producción en contacto con el producto; la ausencia de contacto entre sustancias requeridas para el funcionamiento del equipo y el producto; y la limpieza y mantenimiento del equipo mediante procedimientos escritos que establezcan.

La limpieza del equipo involucrado en todas las etapas de producción, es fundamental para evitar la contaminación del producto; ésta debe estar definida en PNO's. El equipo debe encontrarse limpio, identificado y protegido cuando no sea utilizado; y verificar que esté limpio antes de ser utilizado.

6.4 MATERIALES.

En el caso de la NOM-164-SSA1-1998 se incluyen lineamientos que requieren la inocuidad de los envases primarios y recipientes que entren en contacto con el producto. También establece la necesidad de contar con PNO's que incluyan la información necesaria para asegurar que solo puedan ser distribuidos aquellos productos que cumplan con las especificaciones establecidas.

La NOM-164-SSA1-1998 también indica que las actividades de manejo e identificación de materias primas deben realizarse conforme a procedimientos escritos. Antes de ser dictaminada, la materia prima debe mantenerse en resguardo.

Adicionalmente, la NOM-164-SSA1-1998, considera que se pueden reprocesar, recuperar o retrabajar, con el fin de cubrir los requisitos del proceso al cual se van a incorporar las materias primas, producto intermedio y producto terminado fuera de especificación, que haya sido alterado en sus especificaciones durante su manejo o almacenamiento, o bien, que haya sido rechazado por el cliente. En cualquier caso la NOM-164-SSA1-1998 indica el requerimiento de una orden de fabricación específica.

De acuerdo a lo indicado en la NOM-059-SSA1-2006, la materia prima y el material de acondicionamiento debe adquirirse de proveedores aprobados por el sistema de control de calidad interno. Es necesario contar con un área para la recepción que permita la inspección de los insumos sin comprometer la calidad de los mismos.

Los almacenes de materia prima deben tener espacio suficiente, condiciones controladas de temperatura y humedad adecuadas para la conservación de lo almacenado; estas condiciones deben estar respaldadas por registros. Previo a la producción, la materia prima debe de analizarse y dictaminarse además de encontrarse en un área específica separada por lote de producto.

6.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.

El control de la producción especificado por la NOM-164-SSA1-1998, se basa en la existencia de procedimientos escritos que indiquen:

- Supervisión del proceso por personal calificado.
- Los controles pueden ser llevados a cabo de forma manual o automática por personal calificado y equipo validado.
- Identificación de equipo, tuberías y envases durante todo el proceso de producción.
- La forma en que deben ser lavados, identificados y almacenados los envases y equipos utilizados en el proceso de producción.

- Las medidas para prevenir la contaminación cruzada durante la producción y almacenamiento.
- Utilizar agua por lo menos de calidad potable para el proceso de producción.
- Registros de los controles a intervalos establecidos dependiendo del proceso.

Posterior a la fabricación, la NOM-164-SSA1-1998 hace énfasis en el resguardo e identificación del producto antes del uso o distribución, hasta la emisión del dictamen por el área de Calidad. En caso de existir desviaciones en los requerimientos de control o en el rendimiento debe realizarse una investigación y un reporte que incluya conclusiones y acciones a tomar.

La NOM-059-SSA1-2006 enfatiza la correcta identificación para el manejo de materias primas, producto intermedio y material de acondicionamiento durante el proceso de producción. Se incluye un punto fundamental para evitar la contaminación cruzada, el cual restringe (a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada) la realización de operaciones simultáneas en una misma área de fabricación.

La mayoría de los productos biológicos se presentan en formas farmacéuticas estériles, a continuación se enlistan los lineamientos que tienen como fin el control de la producción de formas farmacéuticas estériles incluidos en la NOM-059-SSA1-2006.

- Los productos estériles deben realizarse en áreas controladas. PNO's que describan la entrada y salida del personal, los materiales y el producto de las áreas de fabricación.
- Realizar en zonas separadas y controladas, las operaciones de preparación de materiales y productos, llenado, esterilización y despirogenado.
- Los procesos de llenado aséptico de productos no esterilizados terminalmente, deben ser validados por la técnica de llenado aséptico simulado.

- El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad antes y después del proceso.
- Capacitación del personal en conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.
- El número de personas presente en las áreas controladas clases A, B y C debe ser el mínimo necesario y controlarse e inspeccionarse desde el exterior
- Características de diseño, técnicas de lavado, preparación y esterilización de la ropa para usar en las áreas controladas clases A, B y C.
- El control del sistema de aire de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño
- Sistemas de aire con alarmas para la detección oportuna de fallas.
- Programas de mantenimiento preventivo periódicos de equipos, áreas y sistemas críticos.
- El establecimiento de un programa de monitoreo ambiental.
- Establecer tiempos límite, por escrito, entre actividades como: la esterilización y la utilización de los materiales; la preparación y esterilización/llenado del producto; almacenamiento de agua para fabricación de inyectables; el inicio y término del llenado; así como el tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.
- Inspección al 100% de las soluciones inyectables para la detección de partículas y otros defectos.
- Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.
- Realizar la prueba de hermeticidad a los productos estériles.

7.0 LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN EN EL EXTRANJERO.

7.1 CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN.

La Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés) es un proyecto conformado por autoridades regulatorias y expertos de la industria farmacéutica, de Estados Unidos, Europa y Japón, para establecer aspectos técnicos para el registro de productos farmacéuticos.

Su propósito como organización es hacer recomendaciones para alcanzar una mayor armonización en la interpretación de guías técnicas y requerimientos para el registro de un producto con el fin de reducir la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

Este organismo emite una serie de guías divididas en 4 grupos: Calidad, Seguridad, Eficacia y Multidisciplinaria. En el grupo de Calidad se encuentra una guía denominada ICH Q7[14] referente a las GMP's para la fabricación de ingredientes activos farmacéuticos cuyo alcance es no sólo para los productos obtenidos por síntesis química y extracción sino también para los obtenidos por cultivos celulares y fermentación.

ICH considera productos biológicos y biotecnológicos a aquellos productos preparados a partir de células cultivadas en bancos celulares con la excepción de metabolitos microbianos de bajo peso molecular como antibióticos, carbohidratos y aminoácidos.

A continuación se describen los lineamientos de ICH referentes a los rubros de personal, áreas, equipo, materiales y proceso de fabricación.

7.1.1 PERSONAL.

La guía ICH Q7 referente a GMP's de Ingredientes Activos Farmacéuticos (IAF ó API's, por sus siglas en inglés) establece que el personal debe recibir capacitación periódica, impartida por personal calificado, en las actividades que desempeña además de GMP's que apliquen con sus funciones específicas. La capacitación debe ser evaluada y registrada.

En lo referente a medidas para evitar la contaminación del producto, se restringe el contacto directo con éste y se sugiere usar el equipo de protección necesario para la actividad de fabricación en que el personal está involucrado.

Otra medida indica que si el personal sufre alguna enfermedad infecciosa, o presenta heridas abiertas en partes expuestas del cuerpo no deben desempeñar actividades en las que su estado de salud pueda poner en riesgo la calidad del producto. Posteriormente el personal puede incorporarse a sus actividades cuando su estado de salud mejore o cuando un Médico calificado determine que su inclusión no pondrá en riesgo la seguridad y calidad del producto.

7.1.2 ÁREAS.

La guía sugiere que factores como la facilidad de limpieza, mantenimiento y actividades el área; así como la reducción del riesgo de contaminación deben de estar contempladas desde la etapa de diseño de las áreas y servicios.

Otra medida para evitar el riesgo de contaminación cruzada es la asignación de áreas separadas para las actividades implicadas en la fabricación de un API. La guía Q7 sugiere áreas designadas para:

- La recepción, identificación y muestreo de materiales en espera de dictamen.
- Cuarentena del producto e intermediarios en espera de dictamen.

- Retención de material rechazado.
- Almacenamiento de materiales liberados.
- Operaciones de producción; empacado y etiquetado.
- Operaciones de laboratorio.

Cabe resaltar que esta guía establece la posibilidad de contar laboratorios dentro del área de producción si son auxiliares para el control del proceso; no obstante las actividades de laboratorio no deben afectar a las de producción ni viceversa.

Se indica el uso de áreas dedicadas, incluido el equipo de control ambiental y el equipo de producción, para el proceso de cefalosporínicos y penicilínicos.

7.1.3 EQUIPO.

La guía ICH Q7 indica que si la inoculación o adiciones subsecuentes de materiales se realizan en tanques abiertos, deben existir controles y procedimientos que minimicen el riesgo de contaminación.

Para evitar la contaminación microbiológica del producto, la guía Q7 establece que las operaciones de manejo del producto en tanques abiertos deben realizarse en cabinas de bioseguridad o condiciones similares de control ambiental.

Referente a la limpieza se establece que el equipo utilizado en cultivos celulares debe limpiarse y esterilizarse después del uso; en cambio, el equipo utilizado en procesos de fermentación debe ser limpiado y sanitizado o esterilizado.

El equipo compartido entre diferentes productos debe tener análisis adicionales después de la limpieza entre campañas de producción. Si el equipo se usa para producir lotes sucesivos de un producto puede permanecer sin limpiarse entre lotes si esta medida no compromete la calidad del producto.

La etapa de purificación es quizá la más critica de un proceso, para ello se recomienda contar con resinas cromatográficas dedicadas por producto, en caso de que no sea posible se deben realizar pruebas adicionales.

Aunque no es una práctica común usar el mismo equipo para diferentes etapas de purificación; la guía Q7 establece que debe limpiarse y sanitizarse correctamente antes de su uso, poniendo especial atención en la prevención del acarreo de virus de etapas anteriores

7.1.4 MATERIALES.

Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones preestablecidas entre el cliente y el proveedor. La guía ICH Q7 indica que debe existir un sistema para evaluar a los proveedores de materiales críticos.

Antes de que los materiales entrantes se mezclen con los ya existentes (por ejemplo, disolventes) deben ser analizados y posteriormente liberados. Deben existir medidas que eviten que la descarga de material se realice en contenedores equivocados.

Si la entrega de materiales se realiza en pipas no dedicadas, deben existir medidas para asegurarse de la ausencia de contaminación cruzada como: un certificado de limpieza, pruebas para detectar impurezas, auditorias a proveedores.

El Banco Celular es una alícuota de células caracterizadas, ya sea de origen animal o humanas, de composición uniforme almacenada bajo condiciones controladas a partir de la cual se obtienen las células que se utilizarán para obtener el producto; por esta razón es un material crítico para un proceso biotecnológico. Sus condiciones de almacenamiento deben garantizar su viabilidad y la prevención de la contaminación. Así mismo, es necesario hacer pruebas periódicas para determinar que son adecuados para su uso. El uso y

almacenamiento del los viales que conforman el banco celular debe quedar asentado en registros.

Para trabajar adecuadamente con los bancos celulares se deben tomar en cuenta algunos puntos especificados en la guía Q5D:[15]

- El tipo de sistema de banco celular utilizado y la manera en que se trabaja con éste.
- El tamaño del banco celular.
- La edad del banco celular.
- Los contenedores y sistemas de cerrado utilizados.
- Los métodos usados para la preparación del banco celular.
- Las condiciones empleadas para la criopreservación y almacenamiento.
- Las medidas para evitar contaminación microbiológica y contaminación cruzada por otros tipos celulares presentes en el laboratorio.
- La rastreabilidad de los contenedores del banco celular.
- La existencia de medidas de protección contra eventos adversos como incendios, interrupción de energía eléctrica y errores humanos.

7.1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.

Cuando se requiera la adición aséptica de sustratos celulares, medios de cultivo, u otros materiales se deben contar con sistemas cerrados o contenidos.

Para asegurar la consistencia de la producción, la guía ICH Q7, indica que los controles de proceso deben tomar en cuenta:

- El mantenimiento del banco celular
- La correcta inoculación y expansión del cultivo.
- El control de los parámetros críticos durante el cultivo celular o la fermentación.

- El monitoreo del proceso para crecimiento celular, viabilidad y productividad según aplique; que los procesos de cosecha y purificación protejan al producto de contaminación en especial la microbiológica;
- El monitoreo de la biocarga y cuando sea necesario los niveles de endotoxinas en las etapas de producción que lo requieran.
- La seguridad viral.

La guía indica además la necesidad de demostrar los niveles de impurezas tanto de degradación del producto como las relacionadas al proceso de producción.

Debe haber procedimientos adecuados para detectar la contaminación y tomar las acciones necesarias si se presenta. Si son encontrados microorganismos ajenos al proceso de fermentación, deben identificarse y el efecto en la calidad del producto debe ser evaluado para decidir el destino del producto.

Las etapas de cosecha y purificación en que se eliminan células del medio o se separan componentes celulares después de la ruptura celular deben ser asegurar que el producto es recuperado con consistencia.

Las etapas de remoción o inactivación viral son críticas para algunos procesos, por lo que deben realizarse bajo parámetros validados.

De acuerdo a la guía ICH Q5A R(1)[16] hay tres puntos involucrados en el control de la contaminación viral potencial:

- Seleccionar y analizar las líneas celulares y otras materias primas, incluyendo los componentes de los medios de cultivo, con el fin de asegurar la ausencia de virus indeseados que podrían ser infecciosos para los humanos.
- Evaluar la capacidad del proceso de producción para eliminar virus infecciosos.

- Analizar el producto en diferentes etapas de producción para determinar la ausencia de virus infecciosos.

7.2 LA UNIÓN EUROPEA.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) es un organismo descentralizado de la Unión Europea cuya principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Otra de las responsabilidades de La EMEA es la evaluación científica de las solicitudes europeas de autorización de comercialización de medicamentos. La Agencia también proporciona asesoramiento científico y asistencia a empresas farmacéuticas en la elaboración de protocolos con vistas al desarrollo de nuevos medicamentos. La EMEA publica lineamientos para controlar los requisitos de comprobación de la calidad, la seguridad y la eficacia.

La Comisión Europea cuenta dos Directivas que establecen los principios y lineamientos de las GMP's la Directiva 2003/94/CE de medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano, y la Directiva 91/412/CEE de medicamentos de uso veterinario. Adicionalmente, se publica una guía de GMP's que tienen la finalidad de ayudar a interpretar los lineamientos de las Directivas.

La guía de GMP's, que se encuentra compendiada en el Volumen 4 de la publicación "*Las reglas que rigen los productos farmacéuticos en la Unión Europea*";[17] esta presentada en dos partes de requisitos básicos; la parte I abarca los principios para la fabricación de medicamentos y la parte II los aplicables a las sustancias activas empleadas como materias primas en la fabricación de medicamentos. La parte II fue establecida con base en la guía desarrollada por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) publicada como ICH Q7 sobre Sustancias Activas Farmacéuticas.

Además de las generalidades de las GMP's indicadas en las partes I y II, hay una serie de anexos que incluyen para diferentes tipos de productos tales como: biológicos, radiofarmacéuticos y herbolarios, entre otros.

Los lineamientos de GMP's aplicables a productos biológicos y biotecnológicos se encuentran contenidos en el Anexo 2 que contempla dentro de los productos biológicos a aquellos obtenidos mediante: cultivos microbianos, excluyendo aquellos originados por técnicas de DNA recombinante; cultivos microbianos y celulares, incluyendo aquellos originados por técnicas de DNA recombinante o hibridoma; extracción de tejidos biológicos. Y propagación de agentes virales en embriones o animales.

A continuación se describen los lineamientos contenidos en el Anexo 2 correspondientes al personal, áreas, equipo, materiales y proceso de fabricación.

7.2.1 PERSONAL.

La guía de la Comunidad Europea recomienda que el entrenamiento del personal (incluyendo al personal de limpieza, mantenimiento y control de calidad) debe estar enfocado hacia los productos que se fabrican en la planta además de proporcionar información y entrenamiento relativos a higiene y microbiología. Por otro lado, establece requerimientos especiales de conocimiento en disciplinas científicas y experiencia suficiente, para el personal responsable de las de producción y control de calidad.

En lo referente al control médico se establece que es necesario realizar chequeos periódicos poniendo especial atención en el estado inmunológico y la aplicación de vacunas al personal de producción, mantenimiento, control de calidad y cuidado animal; así mismo recomienda la restricción de acceso a las áreas de producción para visitantes.

Se recomienda evitar que el personal este expuesto a organismos vivos o animales, entre en contacto con áreas en las que se manejen otros productos u organismos, durante el mismo día laboral; si esto es inevitable deben definirse medidas de descontaminación adecuadas.

Se establece que el personal encargado del manejo de los animales debe contar con indumentaria y vestidores especiales.

7.2.2 ÁREAS.

Según lo establecido en la guía de la Comunidad Europea, es necesario considerar la naturaleza el producto y del equipo para establecer el grado de segregación del proceso y con esto reducir el riesgo de contaminación cruzada.

Se sugiere utilizar áreas dedicadas para la producción de la vacuna BCG; para el manejo de organismos vivos para producir productos con tuberculina y para el manejo de microorganismos esporógenos como *Bacillus anthracis, Clostridium botulinum y Clostridium tetani* hasta que se complete el proceso de inactivación.

Por otra parte, es posible llevar a cabo actividades simultáneas en cuando se utilicen en el proceso biofermentadores cerrados en la producción de anticuerpos monoclonales y productos preparados por técnicas de r-DNA. En general los pasos subsecuentes a la etapa de cosecha pueden llevarse acabo en la misma área de producción. En el caso de vacunas inactivadas y toxoides, el proceso puede llevarse acabo en la misma área después de la inactivación o la destoxificación.

Como medidas adicionales para prevenir la contaminación cruzada se establece que el diseño de las áreas de producción debe permitir una limpieza y descontaminación efectiva; el uso adecuado de presiones diferenciales; el contar con sistemas de aire independientes y evitar la recirculación de aire en áreas en las que se manejen microorganismos patógenos.

7.2.3 EQUIPO.

La guía de la Comunidad Europea establece que desde su diseño el equipo utilizado en el manejo de microorganismos debe mantener a los cultivos libres de contaminación. Las tuberías, válvulas y filtros de ventilación deben facilitar su limpieza y esterilización. La limpieza y esterilización en el sitio deben promoverse. Las válvulas y tanques de fermentación deben permitir ser esterilizados completamente por vapor.

7.2.4 MATERIALES.

Los proveedores, origen y adecuabilidad de las materias primas debe estar claramente definida. La guía de la Comunidad Europea plantea la posibilidad de procesar materias primas antes de tener los resultados de su análisis, siempre y cuando la liberación del producto terminado esté condicionada a estos resultados.

Cuando se requiera materia prima estéril debe esterilizarse preferentemente por calor y cuando sea necesario pueden utilizarse otros métodos para inactivar materiales biológicos.

Para prevenir la pérdida de las propiedades de los productos que son producidos por fermentación y propagación de cultivos celulares en embriones y animales se sugiere trabajar bajo un sistema de lotes semilla maestro y de trabajo.

Un proceso debe demostrar consistencia en cuanto a los atributos de calidad y características en lotes continuos del producto; para ello los lotes semilla y bancos celulares deben estar bien caracterizados y ser analizados para detectar contaminantes; tener condiciones de almacenamiento controladas y respaldadas por medio de registros que incluyan información acerca de las desviaciones y acciones correctivas.

Una medida importante para minimizar los riesgos de pérdida total sugerida en la guía de la Comunidad Europea, es la de separar los lotes semilla y los bancos celulares y almacenar las partes en lugares diferentes.

Respecto a los medios de cultivo, se especifica que las propiedades de promoción de crecimiento deben ser demostradas.
En cuanto a los animales utilizados para la producción y control de calidad se establece que se deben encontrar en áreas separadas de las unidades de producción y control de calidad. El estado de salud de los animales debe ser monitoreado y documentado.

7.2.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.

El riesgo de contaminación es latente al tomar muestras y al añadir materiales o cultivos al los fermentadores u otros tanques; para estas acciones, La guía de la Comunidad Europea sugiere controlar cuidadosamente las condiciones y verificar el estado de las conexiones a los tanques y fermentadores.

La guía recomienda prevenir la formación de aerosoles (que podrían transportar microorganismos) en los procesos de centrifugado y molienda por medio de la contención de dichas actividades.

La esterilización en línea por medio de filtros se recomienda para la adición de gases, medios, ácidos o bases y antiespumantes a los fermentadores.

En los casos en los que se lleva a cabo la una etapa de inactivación o remoción viral, deben tomarse las medidas necesarias para minimizar el riesgo de recontaminación de productos que ya han sido procesados, con productos no procesados. Estos procesos de remoción e inactivación viral deben de estar validados.

Las columnas cromatográficas deben estar dedicadas por producto; sin embargo, debe evitarse, el uso de un mismo equipo para diferentes etapas del

proceso debe evitarse. Las columnas deben ser esterilizadas y sanitizadas entre lotes mediante métodos definidos.

Los controles de proceso tienen un papel muy importante en el aseguramiento de la calidad de los productos; por tal motivo la guía de la Comunidad Europea recomienda que deben llevarse a cabo a una etapa apropiada del proceso.

La guía de GMP's al establecer los requisitos mínimos que sirven de base para evaluar las solicitudes de autorización de fabricación y para las inspecciones que se llevan a cabo a los fabricantes de medicamentos; no muestra con detalle los requerimientos para algunas clases de productos biológicos en específico.

Este grado de detalle respecto a la calidad y producción de productos biológicos se encuentra establecido en guías compendiadas (Tabla 1) en el Volumen 3 de la publicación "*Las reglas que rigen los productos farmacéuticos en la Unión Europea*"[18]

Número de referencia	**Título**	**Fecha de publicación**
CPMP/BWP/48316/06	Quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants[19]	Jul 2008
CPMP/BWP/3354/99	Production and Quality Control of Animal Immunoglobins and Immunosera for Human Use[20]	Jul 2002
CPMP/BWP/41450/98	Points to consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products[21]	May 2001
3AB1A	Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology[22]	Jul 1995
3AB4A	Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies[23]	Jul 1995
3AB3A	Production and Quality Control of Cytokine Products Derived by Biotechnological Process[24]	Ago 1990

Tabla 1. Guías científicas relacionadas con la fabricación de biológicos/biotecnológicos.

7.3 ESTADOS UNIDOS.

Los lineamientos de GMP's aplicables en Estados Unidos se encuentran en el CFR 21 parte 211[25]. No obstante los requerimientos específicos para productos biológicos se encuentran descritos con mayor detalle en el CFR 21 parte 600[26].

Los productos cubiertos por el CFR 21 parte 600 son: vacunas, toxoides y antitoxinas. Aunque estos lineamientos también son aplicables para productos biotecnológicos. A continuación se abordarán los lineamientos contenidos con respecto al personal, áreas, equipo, materiales y proceso de fabricación.

7.3.1 PERSONAL.

En cuanto a requerimientos de personal se establece la importancia de contar con personal que cuente con capacidades para llevar a cabo sus actividades. Además de capacitación tanto en GMP's como en las actividades que desempeña, experiencia e información necesaria para llevar a cabo adecuadamente sus funciones.

Se establecen condiciones especiales para realizar actividades en las que existe un riesgo potencial de contaminación si no se toman las medidas necesarias para evitarla:

- Restricción de acceso a las áreas de producción al personal que pueda originar un impacto adverso sobre la seguridad y la pureza del producto.
- En cuanto a las actividades que requieren condiciones de asepsia el personal debe contar con indumentaria estéril o limpia y con el equipo necesario para proteger al producto de contaminación.
- Las personas que trabajen con animales, microorganismos esporógenos, virus patógenos para los humanos debe evitar entrar a las áreas de producción, si es necesario su ingreso, debe efectuarse un cambio completo de indumentaria.

- El personal encargado del cuidado de los animales utilizados en la producción de vacunas vivas debe evitar, en un día laboral, el contacto con animales utilizados para otros productos.

7.3.2 ÁREAS.

Las áreas designadas para la fabricación y almacenamiento de productos deben ser de tamaño adecuado para contener el equipo y los materiales para evitar el riesgo de contaminación o la confusión entre diferentes materiales utilizados en la producción. Estas áreas deben conservarse limpias, ordenadas, libres polvo, plagas y de objetos no requeridos para el proceso.

En lo referente a la limpieza, el CFR 21 parte 211 indica que se debe contar con procedimientos escritos que asignen responsabilidades en cuanto a las actividades y que describan detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipo y materiales a utilizar en la limpieza.

Los sistemas de ventilación deben evitar la diseminación de microorganismos entre las diferentes áreas de producción. Las áreas de llenado y otras áreas en las que se requieran condiciones estériles deben cumplir con las necesidades del proceso; así mismo se establece que su construcción debe facilitar las actividades de limpieza y minimizar el riesgo de contaminación ambiental. Se indica que si el área es utilizada con otros fines antes de ser utilizada para operaciones asépticas debe ser preparada para su uso.

Las áreas manejo de animales, como las áreas de sangría, deben estar construidas asegurar que se encuentran libres de contaminantes como polvo, humo, moscas, plagas y fauna nociva.

7.3.3 EQUIPO.

En cuanto al equipo el CFR 21 parte 600, indica que su diseño debe permitir la limpieza y si es posible la inspección de la limpieza. Antes de su uso todas las partes que vayan a estar en contacto directo con el producto deben de estar limpias y libres de superficies que puedan alterar la calidad de un producto. Si el producto es estéril, el equipo debe ser esterilizado a menos que la esterilización del producto se realice en etapas posteriores.

En cuanto a la limpieza, en el CFR 21 parte 211 se especifica que deben generarse y cumplirse procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento de equipo que describan al menos: responsabilidades del personal; horarios de limpieza y mantenimiento del equipo; métodos y materiales utilizados en las operaciones de limpieza; desmontaje y montaje del equipo; remoción de la identificación del lote anterior; la forma de proteger al equipo limpio de la contaminación antes de su uso e inspección de la limpieza antes de su uso.

De acuerdo al CFR 21 parte 600, el equipo para esterilización debe garantizar la destrucción de los microorganismos. Para evaluar la efectividad se establecen parámetros de comparación: no debe ser menor a la alcanzada por vapor saturado (121.5°C, 20 min); ni menos efectivo que el calor seco (170°C, 2 h).

7.3.4 MATERIALES.

El CFR 21 parte 211 indica que las materias primas y los contenedores para el producto terminado no deben ser usados hasta ser analizados y liberados por la unidad de control de calidad. Se establece que las materias primas deben ser probadas para evaluar el cumplimiento de especificaciones establecidas por escrito; sin embargo, es posible aceptar un certificado de análisis del proveedor de la materia prima, siempre y cuando se realice al menos una

prueba de identidad por parte del cliente y se asegure la confiabilidad de los resultados del análisis del proveedor por medio de la validación.

Para garantizar que el producto tenga los atributos de calidad requeridos es necesario controlar toldos los factores involucrados en la producción. Un factor primordial en la elaboración de ciertos productos biológicos como vacunas y antitoxinas son los animales utilizados para la fabricación del producto. En el CFR 600 se enfatiza con lineamientos que se enfocan en:

- Las características de los establos o las áreas en que los animales se encuentran.
- Medidas de control médico para los animales utilizados en la producción.
- Consideraciones al realizar las inmunizaciones y sangrías en animales.

7.3.5 PROCESO DE FABRICACIÓN.

Existe un riesgo potencial de contaminación al trabajar con microorganismos esporógenos, por lo que se deben tomar medidas para evitarlo. El CFR propone utilizar áreas dedicadas o la contención del proceso en caso de la fabricación de otros productos. Si se opta por la contención del proceso se debe contar con procedimientos adecuados de remoción de microorganismos esporógenos de áreas y equipos; el monitoreo ambiental, en especifico para microorganismos esporógenos, debe realizarse en áreas adyacentes durante las actividades de producción; y en el área de producción al concluir la limpieza y descontaminación.

Para la fabricación de vacunas vivas también se recomiendan áreas dedicadas que pueden estar en un edificio separado, en un ala del edificio o al final de un corredor. El área debe tener todos los equipos necesarios para cada etapa de proceso exceptuando la etapa de llenado en contenedores finales. Esta última medida tiene el fin de minimizar el riesgo de contaminación que representaría exponer el proceso de llenado en el contenedor final a virus no inactivados. Así

mismo se establece la necesidad de contar con procesos efectivos para la descontaminación de los equipos y áreas.

En cuanto a los animales utilizados para la producción se especifica que deben encontrarse en instalaciones mantenidas en condiciones sanitarias, tener un monitoreo médico diario y pasar por un periodo de cuarentena previo a la producción. Se describen también medidas referentes hacia etapas de producción como la inmunización y la sangría de los animales.

El CFR 600 también toma en cuenta a las operaciones de llenado y sellado. Los lineamientos incluidos en esta sección se enfocan en la protección del producto al establecer la necesidad de utilizar materiales libres de partículas, sustancias extractables y que permitan la inspección visual del producto bajo la luz natural. Si estos son para contener productos inyectables, deben ser estériles y libres de pirógenos.

El CFR 21 en sus partes 211 y 600 contiene lineamientos básicos aplicables hacia productos biológicos/biotecnológicos; no obstante, los requerimientos para algunos productos biotecnológicos se cubren con mayor detalle en guías emitidas por la FDA (Tabla 2).

Título	**Fecha de publicación**
Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology.[27]	Abril 1985
Supplement to the Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology: Nucleic Acid Characterization and Genetic Stability (4/92).[28]	Abril 1992
Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals.[29]	Jul 1993
Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use.[30]	Feb 1997
Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies.[31]	Abril 1997
Guidance for Industry Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals.[32]	Sep 2002

Tabla 2. Guías emitidas por FDA relacionadas con la fabricación de biológicos/biotecnológicos.

8.0 ANÁLISIS COMPARATIVO.

Las GMP's para principios activos han sido homologadas gracias a la guía ICH Q7; ya que ha sido implementada no sólo en países miembros de ICH, sino en países que no forman parte de la organización. A continuación se compara su contenido con la NOM-164-SSA1-1998.

✓ = Contemplado dentro de los lineamientos de GMP's.

× = No contemplado dentro de los lineamientos de GMP's.

GMP'S PARA PRINCPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS		
Personal	**GMP's en México**	**GMP's de ICH**
Capacitación continua.	✓	✓
Control médico.	✓	✓
Equipo de protección.	✓	✓
Restricción de acceso al personal que pueda representar un riesgo para el proceso.	✓	✓
Áreas	**GMP's en México**	**GMP's de ICH**
Áreas definidas para cada actividad.	✓	✓
Áreas dedicadas para ciertos productos.	×	✓
Sistemas de control ambiental dedicados para ciertos productos.	×	✓
Equipo	**GMP's en México**	**GMP's de ICH**
Equipo dedicado para ciertos productos.	×	✓
Operaciones en tanques abiertos, bajo condiciones controladas o cabinas de bioseguridad.	×	✓
Limpieza y sanitización o esterilización de biorreactores.	×	✓
Remoción viral en resinas cromatográficas multiproducto.	×	✓
Análisis adicionales a equipo compartido.	×	✓
Programas de calibración y mantenimiento para instrumentos críticos.	✓	✓

GMP'S PARA PRINCPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS		
Materiales	**GMP's en México**	**GMP's de ICH**
Adquiridos de acuerdo a especificaciones preestablecidas entre el cliente y el proveedor.	×	✓
Medidas para asegurarse de la ausencia de contaminación cruzada, en caso de recibir materias primas en pipas no dedicadas.	×	✓
Manejo del Banco Celular bajo condiciones que eviten su contaminación y mantengan la viabilidad de las células.	×	✓
Proceso de fabricación	**GMP'S en México**	**GMP's de ICH**
Adición de materiales aséptica con controles para minimizar el riesgo de contaminación.	×	✓
Mantenimiento del Banco Celular.	×	✓
Inoculación y expansión del cultivo.	×	✓
Control de los parámetros críticos durante el cultivo celular o la fermentación.	×	✓
Monitoreo del proceso para crecimiento celular, viabilidad y productividad.	×	✓
Consideraciones de seguridad viral.	×	✓
Monitoreo de biocarga.	×	✓
Análisis de impacto en caso de contaminación microbiológica.	×	✓

A Continuación se comparan los lineamientos aplicables en la fabricación de productos biológicos/biotecnológicos en México., Estados Unidos y La Unión Europea.

PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS			
Personal	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Capacitación continua.	✓	✓	✓
Control médico.	✓	✓	✓
Inmunización del personal.	×	✓	✓
Equipo de protección.	✓	✓	✓

PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS			
Personal	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Personal dedicado por un día laboral en áreas de manejo de animales u organismos.	×	✓	✓
Restricción de acceso al personal que pueda representar un riesgo para el proceso.	✓	✓	✓
Áreas	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Prevención de la contaminación contemplada desde el diseño del área.	✓	✓	✓
Áreas dedicadas (esporógenos).	✓	✓	✓
Áreas dedicadas (agentes virales).	✓	✓	✓
Aislamiento de las áreas de manejo de animales de las áreas de producción.	✓	✓	✓
Restricción de la recirculación del aire.	×	×	✓
Equipo	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Debe facilitar la limpieza y mantenimiento.	✓	✓	✓
Inocuidad al contacto con el producto.	✓	✓	✓
Debe permitir la limpieza y esterilización en el sitio.	×	×	✓
Materiales	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Deben adquirirse de proveedores aprobados.	✓	✓	✓
Deben almacenarse bajo, condiciones controladas de temperatura y humedad adecuadas para la conservación de lo almacenado.	✓	✓	✓
Es posible utilizar materiales para la producción antes de ser dictaminados por control de calidad.	×	×	✓

PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS			
Materiales	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Manejo del Banco Celular bajo condiciones que eviten su contaminación y mantengan la viabilidad de las células.	×	×	✓
Control médico de animales utilizados en producción.	×	✓	✓
Si se requiere materia prima estéril, debe esterilizarse preferentemente por calor.	×	×	✓
Las propiedades de promoción de crecimiento de los medios de cultivo deben ser demostradas.	×	×	✓
Proceso de fabricación.	**GMP's México.**	**GMP's E.U.**	**GMP's U.E.**
Identificación de materiales durante el proceso de producción.	✓	✓	✓
Esterilización de aditivos por medio de filtros.	✓	✓	✓
Evitar el uso de la misma columna cromatográfica para diferentes etapas de producción.	×	×	✓
Se permiten actividades simultáneas en el área de proceso.	✓	✓	✓

9.0 DISCUSIÓN.

El personal es primordial para asegurar que todas las actividades realizadas dentro del establecimiento se desempeñan adecuadamente. La capacitación continua es la base para cumplir con los objetivos de cualquier empresa. Por esta razón debe proporcionarse toda la información necesaria; en el caso de un establecimiento destinado a la producción ingredientes activos y productos biológicos/biotecnológicos debe cubrir: nociones básicas de microbiología, bioseguridad y GMP's.

El control médico del personal debe ser acorde a los productos que se fabrican, no sólo para la protección del producto y sus atributos de calidad sino por la constante exposición del personal a agentes biológicos que podrían poner en

riesgo su salud. Por esta razón es importante que los lineamientos sugieran la implementación de un esquema de inmunización para el personal que labora en el establecimiento.

La preparación de los lotes semilla, las etapas de fermentación y cultivo celular, son parte fundamental del proceso y estas actividades son especialmente críticas, su contaminación por otro tipo de microorganismo podría cambiar drásticamente las propiedades del producto, evidentemente es imposible reprocesar. Por esta razón es muy importante restringir el acceso al personal cuyo estado de salud se encuentre comprometido y contar con personal dedicado, al menos por una jornada de trabajo.

Las recomendaciones que indican evitar la recirculación del aire, el uso de áreas y sistemas de control ambiental dedicados en los procesos de producción utilicen agentes virales o microorganismos esporógenos radica en que la contaminación microbiológica además de poner en riesgo al usuario final del producto, podría tener un impacto en la consistencia del proceso, dando como resultado producto fuera de especificaciones o producto no deseado.

La guía de la Unión Europea plantea la posibilidad de utilizar materiales que aun no hayan sido liberados por control de calidad, siempre y cuando la liberación del producto terminado esté condicionada al resultado satisfactorio de estas pruebas. Esto ahorraría tiempo si los análisis son muy largos, pero en caso de obtener resultados no satisfactorios representaría pérdidas económicas y haría imposible la devolución del material al proveedor.

El trabajo con cultivos celulares requiere tomar en cuenta medidas adicionales para la identificación y la caracterización del cultivo debido a que estos podrían cambiar drásticamente las características del producto a obtener.

Al trabajar con células de origen animal o humano, la seguridad viral juega un papel muy importante durante todo el proceso de producción, en especial en la etapa de purificación, ya que la presencia de virus adventicios podría poner en riesgo la salud del usuario final.

10.0 CONCLUSIÓN.

Al comparar las GMP's de Estados Unidos, Europa y México se hace evidente que aunque los principios activos biotecnológicos están dentro del alcance de la NOM-164-SSA1-1998, los lineamientos que la componen son poco específicos y no se establecen medidas fundamentales para asegurar la calidad de este tipo de productos. Por otro lado, la NOM-059-SSA1-2006 además de contener lineamientos generales no descuida los requerimientos de autocontención de áreas necesarios para cierto tipo de productos biológicos (hormonales, virales y bacterianos; además se incluyen en la NOM-059-SSA1-2006 lineamientos enfocados hacia el control de la producción de formas farmacéuticas estériles, indispensables en la fabricación de productos biológicos/biotecnológicos; sin embargo, ambas Normas necesitan integrar lineamientos con mayor enfoque para este tipo de productos.

Si bien los lineamientos incluidos en las GMP's tienen el fin de establecer requisitos mínimos para garantizar la calidad de productos, es necesario que se estructuren con mayor grado de detalle para evitar la aplicación errónea de criterios. Ante tal situación, los organismos regulatorios de Europa y Estados Unidos emiten guías adicionales que tienen el fin de armonizar su interpretación.

En parte la rápida evolución de la regulación en Estados Unidos y la Unión Europea se debe a la fuerte presencia de la industria biológica/biotecnológica dentro de sus territorios. El notable avance de la industria biotecnológica hace que, en algunas ocasiones, los lineamientos de GMP's queden rebasados, por lo que es necesario que la regulación avance al mismo paso que la industria.

El número de establecimientos dedicados a la producción de productos biológicos/biotecnológicos en México es limitado si se compara con Europa y Estados Unidos; tal situación de ninguna manera justifica la falta de una regulación integral para estos productos; por lo que se propone incluir con mayor detalle los requerimientos para productos biológicos/biotecnológicos en

las normas existentes o crear normas independientes para la fabricación de los mismos, ya sea como biofármacos o como biomedicamentos.

Las GMP's son una propuesta general teórico/práctica que debe abarcar a todo el proceso completo. No deben ser vistas como barreras o simplemente como requisitos y prácticas de documentación; ya que son el mejor método para producir productos de calidad.

11.0 BIBLIOGRAFÍA.

[1] Secretaría de Salud, (SSA). NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5075307&fecha=22/12/2008 (Enero, 2009).

[2] Biotechnology Industry Organization, (BIO). Guide to Biotechnology 2008. http://bio.org/speeches/pubs/er/BiotechGuide2008.pdf (Octubre, 2008).

[3] Code of Federal Regulations, (CFR). 7 CFR, Part 3415.2. http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_08/7cfr3415_08.html. (Octubre, 2008).

[4] AMGEN. Biotechnology History. http://www.amgen.com/science/about_biotechnology_biotechnology_history.html. (Octubre, 2008).

[5] BIO. Biotechnology Industry Facts. http://bio.org/speeches/pubs/er/statistics.asp. (Octubre, 2008).

[6] Paugh J, Lafrance JC. Meeting the Challenge: US Industry Faces the 21st Century. The US Biotechnology Industry. US Department of Commerce, Office of Technology Policy, July 1997. http://www.mcilvainecompany.com/industryforecast/pharmaceutical/overview/biotechnology.pdf (Octubre, 2008).

[7] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Biotechnology Statistics 2006. http://www.oecd.org/dataoecd/51/59/36760212.pdf. (Octubre, 2008).

[8] The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, (PhRMA). 2006: Biotechnology Medicines in Development. 2006.

http://www.phrma.org/files/PhRMA%20NM%20Biotech%20SpV%200918.pdf. (Octubre, 2008).

[9] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (COFEPRIS). Reglamento General de Insumos para la Salud. www.cofepris.gob.mx/mj/documentos/reg/ReglamentoInsumos.pdf (Octubre de 2008).

[10] Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. www.cddhcu.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf (Octubre de 2008).

[11] Food and Drug Administration, (FDA). Milestones in U.S. Food and Drug Law History. http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html (Octubre, 2008).

[12] Immel Resources. A Brief History of GMPs. http://immelresources.com/HistoryofGMPs.pdf. (Octubre, 2008).

[13] SSA. NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.(http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/164ssa18.html. (Octubre, 2008).

[14] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, (ICH). ICH Q7. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html (Octubre, 2008).

[15] ICH. ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html (Octubre, 2008).

[16] ICH. ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derive from Cell Lines of Human or Animal Origin http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html (Octubre, 2008).

[17] European Comission. Good Manufacturing Practices Guideline. “The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm (Noviembre, 2008).

[18] European Comission. Scientific guidelines for medicinal products for Human use. “The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 3. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm (Noviembre, 2008)

[19] European Medicines Agency, (EMEA). Quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/4831606enfin.pdf (Noviembre, 2008)

[20] EMEA. Production and Quality Control of Animal Immunoglobins and Immunosera for Human Use. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/335499en.pdf (Noviembre, 2008)

[21] EMEA. Points to consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/4145098EN.pdf (Noviembre, 2008).

[22] EMEA. Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/3ab1aen.pdf (Noviembre, 2008).

[23] EMEA. Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/3ab4aen.pdf (Noviembre, 2008).

[24] EMEA. Production and Quality Control of Cytokine Products Derived by Biotechnological Process. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/3ab3aen.pdf (Noviembre, 2008).

[25] CFR. 21 CFR part 211. http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html (Noviembre, 2008).

[26] CFR. 21 CFR part 600 http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html (Noviembre, 2008).

[27] FDA. Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology. http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptcdna.htm (Noviembre, 2008).

[28] FDA. Supplement to the Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology: Nucleic Acid Characterization and Genetic Stability. http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptcsupdna.pdf (Noviembre, 2008).

[29] FDA. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf (Noviembre, 2008).

[30] FDA. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. http://www.fda.gov/CbER/gdlns/ptc_mab.pdf (Noviembre, 2008).

[31] FDA. Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies. http://www.fda.gov/CBER/gdlns/combvacc.pdf (Noviembre, 2008).

[32] FDA. Guidance for Industry Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals

http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0324-gdl0001.pdf (Noviembre, 2008).