

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 6826/2002

Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alergénicos para uso in vivo sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos.

B.O. 17/12/02

Bs. As., 5/12/2002

VISTO la Ley 16.463/ 64, el Decreto N° 341/92, la Resolución MS y AS N° 102/98 y el Expediente, N° 1-47-1110-848-02-0 del Registro Nacional de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que el control de los establecimientos elaboradores, fraccionadores, y/o importadores de Productos alergénicos para uso in vivo mediante la ejecución de inspecciones técnicas, constituye un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad y eficacia de los referidos productos.

Que dicha fiscalización debe cubrir aspectos relativos a las condiciones de funcionamiento de tales establecimientos y a los sistemas de control empleados.

Que es necesario enmarcar las prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alergénicos para uso in vivo sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de lo establecido en la Ley 16.463/64 y las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y por el Decreto N° 197/02 .

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Artículo 1° — Las prácticas adecuadas para la Fabricación y la inspección de calidad de los medicamentos aprobadas por la Disposición (ANMAT) N° 1930/95 y Disposición ANMAT N° 853/99, o las que en su reemplazo se dicten, y las específicas para productos Alergénicos de uso in vivo que se incluyen en el anexo I y que forma parte de la presente Disposición, serán de cumplimiento obligatorio para los establecimientos que elaboren, fraccionen y/o importen Productos Alergénicos para uso in vivo.

Art. 2° — La presente reglamentación entrará en vigencia a partir de los 30 (treinta) días de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 3° — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación y archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL APLICABLES A PRODUCTOS ALERGENICOS DE "USO IN VIVO"

INDICE

1. INTRODUCCION

2. MATERIAS PRIMAS E INSUMOS

2.1. MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA

2.2 . REQUERIMIENTOS ADICIONALES PARA CIERTOS MATERIALES ALERGENICOS DE PARTIDA

2.2.1. HONGOS

2.2.2. POLENES

2.2.3. ACAROS

2.2.4. MATERIAL DE ORIGEN ANIMAL

2.2.5. VENENOS DE INSECTOS

2.2.6. OTROS ALERGENOS

2.2.7. SUSTANCIAS QUIMICAS

2.3. LISTADO Y PROVEEDORES DE MATERIALES ALERGENICOS DE PARTIDA

2.4. ENVASES

2.5. AGUA

3. PRODUCCION

4. CONSISTENCIA ENTRE LOTES

4.1. CARACTERIZACION DE IHR

4.2. UTILIZACION DE IHR

5. ESPECIFICACIONES Y METODOS ANALITICOS

5.1. ESPECIFICACIONES Y ENSAYOS

5.1.1. MATERIA PRIMA Y MATERIAL ALERGENICOS DE PARTIDA

5.1.2. PRODUCTO TERMINADO

5.1.2.1. DETERMINACION DE LA COMPOSICION DE PRODUCTO TERMINADO

5.1.2.2. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD ALERGENICA TOTAL

5.1.2.2.1. ALERGENOS ESTANDARIZADOS BIOLOGICAMENTE

5.1.2.2.2. ALERGENOS NO ESTANDARIZADOS BIOLOGICAMENTE

5.1.2.3. OTROS ENSAYOS

5.1.2.3.1. ENSAYO DE INOCUIDAD

a) ENSAYO DE TOXICIDAD EXCESIVA

b) ENSAYO DE IRRITACION INESPECIFICA

5.1.2.3.2. ENSAYO DE ESTERILIDAD

- 5.1.2.3.3. CONTROL HIGIENICO
- 5.1.3. CONTROLES SOBRE PRODUCTOS INTERMEDIOS
- 5.2. PERFIL DE IMPUREZAS
- 5.3. CONTROLES EN PROCESO
- 6. ESTABILIDAD
- 7. INSTALACIONES
- 8. EQUIPOS
- 9. PERSONAL
- 10. DOCUMENTACION
- 11. CONTROL DE CALIDAD/ASEGURAMIENTO DE CALIDAD
- 11.1. ACEPTACION/RECHAZO
- 11.2. PRODUCTOS NO CONFORMES
- 12. MANEJO DE QUEJAS Y RECLAMOS
- 13. REPORTE DE ERRORES Y ACCIDENTES
- 14. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS
- 15. GLOSARIO

1. INTRODUCCION

Los Productos Alergénicos de uso "in vivo" son medicamentos utilizados en el diagnóstico, prevención y tratamiento de alergia y de enfermedades alérgicas. Como tales se encuentran comprendidos en la Legislación vigente para Medicamentos de uso humano.

La calidad de estos productos resulta crítica tanto en su aplicación diagnóstica como en la terapéutica, dependiendo de una adecuada estandarización y de una producción consistente.

A fin de asegurar su calidad, eficacia y seguridad, los productos alergénicos de uso "in vivo" serán elaborados a partir de materiales alergénicos relevantes, siguiendo en un todo lo previsto en las recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y Control aplicables a:

- a) Medicamentos
- b) Medicamentos Inmunobiológicos
- c) Productos Alergénicos de uso "in vivo" contempladas en la presente Disposición y que complementan algunos de los puntos de las anteriores.

2. MATERIAS PRIMAS E INSUMOS

El elaborador establecerá especificaciones de calidad y procedimientos operativos adecuados para la recepción, manipuleo, muestreo y almacenamiento para materias primas, materiales alergénicos de partida e insumos en general incluyendo materiales de envase, empaque y rotulado.

Las especificaciones, conjuntamente con los métodos de control, criterios de aceptación y registros correspondientes, serán llevados y mantenidos conforme a lo establecido en las recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Medicamentos vigentes:

El elaborador establecerá un sistema de cuarentena y liberación de materias primas e insumos en general a efectos de asegurar que sólo sean utilizados materiales aprobados en el proceso de manufactura.

Las materias primas, agentes antimicrobianos, estabilizantes, buffers, componentes utilizados para la elaboración de líquidos reconstituyentes o diluyentes y para todo otro material utilizado durante el proceso de manufactura tal como agentes desengrasantes, componentes de las soluciones de extracción, deberán cumplir con iguales requerimientos de calidad que los exigidos para la elaboración de medicamentos de uso humano.

Los gases como el dióxido de carbono, aire y el agua utilizados en los procesos productivos deben ser tratados como materias primas.

En la elaboración de Productos alergénicos no se utilizarán componentes con actividad inmunógena o alergénicamente activa reconocida.

2.1. MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA:

2.1.1. A los fines de la presente disposición se considera material alergénico de partida aquel que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alergénica y que será utilizado en la elaboración de un producto alergénico

2.1.2. La elaboración del Material Alergénico de Partida se realizará según las Recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, documentando cada paso del proceso.

Sólo será utilizado material alergénico perfectamente identificado.

A fin de asegurar la uniformidad entre los diferentes lotes o partidas, las descripciones, especificaciones, métodos de control, límites y criterios de aceptación deberán encontrarse debidamente documentados.

2.1.3. Las especificaciones de los materiales alergénicos de partida deberán contener como mínimo la siguiente información:

- Descripción detallada del material. Para sustancias biológicas: género y especies, denominación o nombre común y características macroscópicas y microscópicas, cuando corresponda.
- Indicaciones concernientes a la recolección, pretratamiento y almacenamiento. Los métodos de recolección del material alergénico de partida deberán minimizar la contaminación con otros materiales extraños, especialmente en los casos de piel y anexos.
- Especificaciones que permitan asegurar la uniformidad de la composición cuali-cuantitativa del material.
- Controles y Métodos de control establecidos para la identificación, comprobación del grado de pureza y composición antigénica
- Requisitos mínimos que debe cumplir el material para su aceptación.
- Sólo se permitirá la presencia de un 1% de material extraño en el material de partida salvo las excepciones específicamente detalladas.

Condiciones de conservación antes de la elaboración o procesado.

2.1.4. En aquellos casos en los que el elaborador del Producto alergénico adquiera el material alergénico de partida a un proveedor externo, éste será preferentemente el elaborador del mismo y cumplirá con las recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Cuando el material alergénico de partida provenga de un Proveedor externo, las especificaciones de calidad para dicho material deberán incluir además de lo ya indicado en el ítem 2.1.3:

- Nombre y domicilio del proveedor,
- Especificaciones y métodos de control llevados a cabo por el proveedor debiendo estar estos últimos documentados.

Cada nuevo lote de material alergénico de partida, será provisto por el proveedor acompañado con las especificaciones y métodos de control relativos a su pureza e identidad.

2.1.5. Cuando el proceso productivo comience a partir de un extracto crudo o de otro producto intermedio, semielaborado o granel, serán aceptadas las especificaciones de identidad y calidad suministradas en forma de certificación por el proveedor de los mismos.

El certificado deberá definir la fuente del material alergénico de partida, el procedimiento de recolección, extracción, etc. tal como fuera descrito y deberá especificar la identidad y cantidad de los componentes alergénicos.

La documentación deberá incluir además, los ensayos y la frecuencia de ensayos realizados por el elaborador.

2.2. REQUERIMIENTOS ADICIONALES PARA CIERTOS MATERIALES ALERGENICOS DE PARTIDA:

2.2.1. Hongos:

La elaboración de productos alergénicos a partir de hongos deberá estar supervisada por una persona con experiencia en micología.

Estarán especificados: a) La cepa o cepas de hongos utilizadas. b) Método de cultivo, describiendo la composición del medio y condiciones de cultivo. Preferentemente se utilizarán medios de cultivo sintéticos y libre de sustancias potencialmente alergénicas, excepto aquellas estrictamente necesarias para los requerimientos del crecimiento de los microorganismos. Se evitará la utilización de proteínas o derivados alergénicos de proteínas equinas.

Deberán estar especificadas las características morfológicas del material (esporas y micelio, solo espora, solo micelio).

Las operaciones que involucren el manipuleo o procesamiento de hongos serán realizadas siguiendo procedimientos operativos, aprobados y supervisados por personal calificado y de adecuada experiencia.

El cultivo deberá estar libre de materiales contaminantes, incluyendo microorganismos.

La identidad del cultivo siembra y límites y tipo de contaminantes admisibles estarán descritos en las especificaciones.

Los límites habrán sido establecidos en base a los resultados obtenidos de los ensayos llevados a cabo por el elaborador en por lo menos tres lotes consecutivos del hongo cuya especie sea representativa del procedimiento.

Serán tomadas las precauciones necesarias a fin de evitar contaminaciones durante la etapa de recolección y posterior procesado. Se realizarán ensayos de verificación en cada paso durante y después de la recolección.

No deberán utilizarse cepas productoras de micotoxinas u ocratoxinas. Se dispondrá de documentación que demuestre que el método de cultivo no promueve la producción de micotoxinas. Cuando sea requerido el material alergénico de partida será sometido a pruebas de toxicidad aguda (micotoxinas) y de mutagenicidad antes de su procesado. Si resultara positivo los ensayos deberán ser repetidos en el producto semielaborado.

2.2.2. Pólenes

En las especificaciones se encontrarán establecidos: el método de recolección de los pólenes y los ensayos utilizados para determinar el contenido de pólenes extraños, esporas, material vegetal extraño de la misma o de diferente especie y contaminación no relacionada.

La recolección será supervisada por personal con experiencia en botánica.

El contenido de pólenes de otras especies, no debe superar el 1% para pólenes mixtos y 0.5% de un mismo polen, determinado por examinación microscópica.

El contenido de esporas no debe exceder el 1% y la contaminación con partículas de origen vegetal que no sean pólenes, no debe exceder el 10% en el recuento microscópico de partículas.

2.2.3. Acaros

El cultivo de ácaros se encontrará supervisado por personal calificado y con adecuada experiencia.

Los métodos de cultivo y la composición del medio de cultivo deben estar descritos y documentados.

La composición del material que será posteriormente procesado deberá estar definida (solo ácaros o todo el cultivo de ácaros).

A fin de prevenir reacciones inespecíficas del producto terminado, se evitará la utilización de proteínas o productos de origen animal u otros materiales potencialmente alergénicos.

Asimismo será evitada la utilización de material de origen humano o animal en el medio de cultivo. Cuando esto no resultare posible, su uso se encontrará debidamente justificado y el método de recolección claramente definido.

A tal efecto, el material de origen humano será obtenido de donantes sanos y tanto éste como el de origen animal será tratado de manera tal de inactivar o eliminar agentes contaminantes o potencialmente infecciosos.

Los métodos de eliminación o inactivación se encontrarán validados.

A fin de demostrar la ausencia del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, se dispondrá de los métodos de control perfectamente definidos y validados.

2.2.4. Material de origen animal

Las especificaciones incluirán la especie animal a partir del cual se obtiene el material alergénico de partida y el método de recolección utilizado.

La composición del material deberá estar correctamente indicada (pelo, piel, saliva, fluido urinario).

La recolección de pelos deberá realizarse de forma tal de no producir injuria en la piel del animal, prefiriéndose los métodos de succión, cepillado o peinado.

Los animales utilizados como fuente de material serán mantenidos por personal competente en áreas adecuadas a tal fin.

El material sólo podrá provenir de animales en buen estado de salud, libre de patologías dérmicas detectables y que no hayan exhibido infecciones en el momento de la recolección.

2.2.4.1. A tal efecto deberá disponerse de una certificación del estado de salud del animal a partir del cual se obtuvo el material alergénico de partida

La comprobación del estado de salud de los animales antes de la recolección del material deberá ser realizada por un médico veterinario.

Cualquier sospecha de infección por antrax, tétanos, anemia infecciosa equina, gangrena gaseosa, encefalomielititis equina u otras zoonosis de comunicación obligatoria deberán ser comunicadas a la autoridad sanitaria.

Los animales de la especie equina deberán estar inmunizados contra el tétanos.

2.2.4.2. No deberán utilizarse animales que hayan sido tratados con antiparasitarios u otros medicamentos hasta pasado el tiempo necesario para que dicho producto y sus metabolitos sean eliminados totalmente del organismo.

Cuando el material recolectado provenga de animales muertos se verificará el cumplimiento de los ítems: 2.2.4.1 y 2.2.4.2

El método de recolección debe estar especificado.

Las condiciones de conservación se encontrarán establecidas y documentadas y serán tales que permitan asegurar que el proceso de descomposición post-mortem no afecta el epitelio.

Los materiales de origen dérmico y sus faneras deben ser recolectadas dentro de las pocas horas de muerto el animal.

Los animales sujetos a controles de la autoridad sanitaria respectiva e inspeccionados en el momento de su matanza y considerados aptos para consumo humano, podrán utilizarse como fuente de material alergénico.

2.2.5. Veneno de insectos

Deberán estar descriptos los métodos de recolección del veneno de los sacos de veneno de insectos debiendo ser tales que aseguren que el material obtenido sea de calidad apropiada.

La recolección del veneno deberá estar supervisada por personal con adecuada experiencia en entomología.

2.2.6. Otros alergenicos

Si se utilizan materiales diferentes a los descriptos, tales como alimentos, harina de cereales u otros, las especificaciones de estos materiales tienen que encontrarse perfectamente definidas.

Las mismas deben establecer la composición del material a utilizar no debiendo contener más de un 1% de material extraño.

No se utilizarán alimentos procesados. Cuando el alimento sea adquirido en un comercio, la etiqueta o rótulo del envase del alimento formará parte del registro de lote, de no existir, se incluirá en el mismo el nombre y domicilio del comercio donde fue adquirido.

2.2.7. Sustancias químicas

La descripción de las mismas debe incluir la estructura química, peso molecular, fórmula molecular, nombre establecido en Farmacopeas, nombre químico común, características físicas incluyendo tamaño de partícula y el componente alergénico activos (de conocerlo)

2.2.7.1. Sustancias químicas sintéticas complejas

Se dispondrá de información referente al origen, procesamiento y especificaciones para los mismos como así también de métodos de identificación que permitan demostrar la consistencia entre los diferentes lotes.

2.2.8. Listado y Proveedores de materiales alergénicos de partida

El elaborador deberá disponer de un listado de los diferentes materiales alergénicos de partida utilizados en la elaboración de productos alergénicos. En el mismo se encontrará identificado claramente el nombre y domicilio del proveedor de acuerdo a lo declarado en el momento de la autorización del producto a la Autoridad Sanitaria.

La lista deberá ser actualizada anualmente ante la Autoridad Sanitaria. Cualquier modificación referida al cambio de proveedor del material alergénico de partida deberá quedar perfectamente asentada y comunicada a la Autoridad Sanitaria

2.3. ENVASES

Se dispondrá de especificaciones, métodos de control e inspección, en particular para aquellos que deban ser estériles.

El elaborador realizará el ensayo de endotoxinas sobre envases y tapas.

Cuando la esterilización y el depirogenado sea realizado por el establecimiento los procedimientos deberán ser apropiados, estar validados y documentados. El equipamiento utilizado para estos procesos deberá ser mantenido en forma adecuada y recalificado periódicamente.

2.4. AGUA:

El agua utilizada en la elaboración de productos alergénicos incluyendo el lavado final de los envases

y tapas debe cumplir con las especificaciones de agua para inyección según farmacopea nacional o internacionales.

3. PRODUCCION

La producción y los controles en proceso cumplen un rol importante en el aseguramiento de la consistencia de calidad de los Productos Alergénicos.

3.1. Los procesos de Fabricación estarán claramente definidos y sustentados con las correspondientes referencias bibliográficas y corresponderán a aquellos autorizados por la Autoridad Sanitaria tanto para los extractos alergénicos, productos alergénicos para prueba de parches y soluciones diluyentes o reconstituyentes.

Se dispondrá de un Manual de Producción o Protocolo Maestro de Producción para cada producto alergénico. El mismo debe incluir las instrucciones completas y detalladas paso a paso para la elaboración y control que cubra todos los aspectos del proceso productivo, materias primas, materiales alergénicos de partida, insumos, vehículos para las pruebas de parche, conservantes y estabilizantes, los procedimientos de muestreo y ensayo, y las especificaciones del producto, como así también la información referente a envases, tapas y cierres y material de empaque, incluyendo los rótulos.

Deberá incluirse las instrucciones para la formulación, incluyendo la adsorción a un adjuvante, dilución, llenado, etiquetado, acondicionamiento, corte y armado parches en los paneles, etc.

3.2. La producción de productos alergénicos debe ser llevada a cabo en ambientes, bajo condiciones controladas, con los límites de acción y de alerta perfectamente especificados.

Las condiciones de elaboración deberán ser tales de minimizar el crecimiento microbiano y la degradación enzimática.

Los productos inyectables serán elaborados conforme a lo establecido las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Medicamentos vigente.

Cada uno de los pasos o etapas productivas deben ser monitoreados y documentados de manera efectiva a los efectos de garantizar la seguridad, calidad y eficacia del producto terminado.

Los productos intermedios o a granel deben encontrarse perfectamente identificados así como los controles y métodos de ensayo realizados en el proceso.

3.3. Los productos alergénicos derivan de una gran diversidad de materiales alergénicos de partida y son generalmente preparados como un granel destinado a ser posteriormente diluido o concentrado previo a su uso o en formulaciones para la realización de las llamadas pruebas de parche.

Los extractos alergénicos son generalmente obtenidos por extracción con una solución buffer, pudiendo ser purificados de sus materiales alergénicos de partida.

Los métodos de purificación utilizados deberán preservar las propiedades biológicas de los componentes alergénicos y minimizar el contenido de componentes irritantes de bajo peso molecular u otros alérgenos.

Posteriormente, pueden ser tratados para su modificación a fin de reducir la actividad alérgica, o permanecer no modificados.

El elaborador de productos alergénicos deberá disponer de procedimientos de elaboración y de control perfectamente detallados.

Cuando el proceso de manufactura comience con la obtención del material alergénico de partida, la documentación de fabricación deberá contener información acerca del desarrollo del producto y la caracterización química y/o inmunológica de la preparación.

Deberá reunir información que demuestre que el alérgeno es representativo del material de partida, siendo ésta una información importante en el caso de alérgenos altamente purificados.

Los protocolos de producción deberán contener el listado de todos los componentes utilizados para la propagación y procesamiento del material alergénico de partida o de la sustancia activa, y los ensayos y especificaciones o referencias a Farmacopea Nacional o Internacionales. Deberán incluirse los componentes utilizados en la formulación de los medios de crecimientos de insectos o ácaros.

Se dispondrá de métodos de validación para la remoción de medios de crecimiento y eliminación de residuos químicos tóxicos o en su defecto contará con métodos de ensayo validados para su identificación.

Los principios de purificación y fraccionamiento deben encontrarse definidos, como así también los pasos del proceso en los que se utilicen técnicas bioquímicas especiales.

Se recomienda la eliminación mediante un proceso de purificación de todo componente con peso molecular inferior a 10.000 Daltons dado que los mismos no son inmunógenos.

En los casos en que estos componentes se consideren esenciales en la actividad del producto y que se haya demostrado que los mismos no sean perjudiciales, podrá omitirse el proceso de purificación.

3.3.1. Cuando en la elaboración sean utilizados materiales de origen humano o animal que puedan resultar potencialmente infectivos o que puedan estar contaminados con agentes adventicios tales como micoplasmas, BSE, etc. se encontrarán perfectamente establecidos y descritos las especificaciones y los métodos utilizados para demostrar ausencia de esos agentes en los insumos. Deberá disponerse de los datos de la validación o certificaciones correspondientes.

3.3.2. En la elaboración de productos alergénicos a base de hongos, los procesos de inoculación, propagación y recolección utilizados deberán asegurar la pureza e identidad del material de partida y estarán especificados los límites y tipo de contaminación.

Los protocolos incluirán como mínimo la siguiente información:

- Inoculación y propagación: cada paso de propagación, identificación (ATCC, N° de catálogo si corresponde) e inoculación del cultivo semilla, medio utilizado en cada etapa incluyendo la calidad del agua y detalles sobre la preparación y esterilización del mismo.
- Inoculación y crecimiento del cultivo inicial y de los sub-cultivos, incluyendo volúmenes, tiempos, temperaturas de incubación, método de transferencia del subcultivo.

Precauciones tomadas para el control de contaminación.

Ensayos realizados durante el proceso que aseguren la pureza e identidad.

Descripción detallada del mantenimiento del sistema del cultivo stock, incluyendo temperaturas de conservación, frecuencia y límites de transferencia del cultivo stock y/o sub-cultivos y métodos para la identificación y pureza. Antimicrobianos presentes en el medio.

- Recolección: cada etapa del proceso de recolección incluyendo la separación del material de partida del sistema de propagación (precipitación, centrifugación, filtración), utilización de sustancias químicas y equipamiento. Parámetros de proceso monitoreados.

Precauciones tomadas para prevenir contaminación cruzada e introducción de contaminantes. Criterios para la recolección, determinación de rendimiento, criterio para reunir en pools productos obtenidos en más de una recolección, validación que demuestre el mantenimiento de las características de calidad del producto obtenido dentro de las especificaciones. Monitoreo de la carga microbiana antes y después de la recolección.

Condiciones de almacenamientos y límites de tiempo, en caso de que el material recolectado no sea procesado inmediatamente. Limpieza, secado y molienda. Inactivación y ensayo de viabilidad. Método y agentes utilizados para la inactivación. Parámetros monitoreados. Límites y criterios de aceptación, efectividad del método.

- Purificación: método utilizado, parámetros del proceso monitoreados, determinación de rendimiento, criterios para reunir en pools más de un lote, precauciones tomadas para prevenir la contaminación, monitoreo de la carga microbiana introducida durante la etapa de purificación, información sobre los métodos de ensayo que describa el tipo, nivel de contaminación criterios de aceptación con sus correspondientes límites. Ensayos analíticos, si corresponde, métodos que demuestran la identidad y pureza, métodos usados para medir el nivel residual de solventes, químicos o reactivos que puedan persistir de las etapas productivas previas. Criterio de aceptación final del producto.

Cuando un producto semielaborado sea almacenado para continuar posteriormente con su procesamiento, el elaborador habrá establecido las condiciones de almacenamiento incluyendo la temperatura y tiempo límite.

Deberá describirse un crecimiento típico.

3.3.3. Elaboración de vacunas de alérgenos o antialérgicas individualizadas: La elaboración, distribución y dispensación de las vacunas individualizadas será realizada bajo una prescripción médica para un paciente determinado siguiendo los criterios de Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Las vacunas individualizadas sólo podrán ser elaboradas a partir de Productos alergénicos elaborados industrialmente y que se encuentren inscritos en ANMAT.

Los procesos y procedimientos de fabricación y control se encontrarán validados y documentados.

La documentación de elaboración de cada vacuna individualizada deberá ser llevada y mantenida de manera tal de permitir la rastreabilidad de la preparación, conteniendo como mínimo información sobre la entidad solicitante, el prescriptor, información del paciente, composición de la preparación, proceso de elaboración y controles realizados.

Los rótulos identificarán claramente como mínimo al prescriptor, paciente y composición cuantitativa de la preparación, vía de administración, condiciones de conservación, N° de lote y fecha de vencimiento, nombre y domicilio del establecimiento elaborador, N° de Disposición habilitante, nombre del director técnico.

El inserto indicará claramente las instrucciones para su correcta administración e informaciones sobre advertencias y precauciones.

3.4. El elaborador dispondrá de un diagrama de flujo de producción donde estén descritas cada una de las operaciones que integran el proceso productivo indicando los principios del proceso junto a un texto explicativo.

Los diferentes pasos del proceso de producción tales como trituración, extracción, clarificación, filtración, diálisis, concentración, fraccionamiento, esterilización, liofilización y otros deben estar definidos claramente detallando las condiciones en que se lleven a cabo.

3.4.1. Para Extractos alergénicos se incluirá como mínimo la siguiente información:

- Extracción: cada etapa de la extracción debe estar descrita incluyendo pero no limitándose a: materias primas, relación del material de partida/ buffer, temperatura y tiempos límites, condiciones de almacenamiento previo a la clarificación.
- Clarificación: cada etapa de la clarificación, temperatura, tiempos límites características del equipo filtrante, tamaño del poro, condiciones de almacenamiento si corresponde.
- Filtración esterilizante: descripción del proceso de filtración, incluyendo temperatura y tiempos límites, características del equipo filtrante y tamaño de poro.
- Llenado y rotulado: el proceso de llenado debe estar perfectamente descrito incluyendo temperatura, límites de tiempo, equipamiento utilizado y condiciones de almacenamiento.

3.4.2. Para productos utilizados en pruebas de parche: descripción de proceso utilizado para la producción de la sustancia activa incluyendo micronización o pulverización, mezclado, controles de temperatura, etc.

El diagrama de flujo incluirá además la descripción de los equipos más importantes utilizados, una breve descripción de las instalaciones, incluyendo la clasificación de la calidad del aire, precauciones para control de la contaminación y todos los controles y pruebas realizadas en cada paso durante el proceso sobre el producto.

Se encontrarán establecidos el tiempo y temperatura límites para la finalización de cada etapa productiva.

Deben indicarse los tiempos y temperatura límites de almacenamiento del producto semielaborado durante etapas del proceso.

Para síntesis química incluir todos los pasos en el ciclo de síntesis general y otros pasos específicos, tal como condensación, clivaje de péptidos, etc.

Se debe incluir información sobre los métodos utilizados para transferir el producto entre las diferentes etapas. La utilización de "transfers" debe estar descrita en los movimientos del producto entre equipos, áreas, edificios, etc.

Indicar cuando los procesos productivos sean controlados por sistema computarizado.

Información sobre los procesos de esterilización, procesos asépticos, liofilización y envasado.

3.5. Dado que los Productos alergénicos generalmente se encuentran representados por una mezcla compleja de sus componentes alergénicos, su estandarización es dificultosa y la composición de cada uno de sus componentes, salvo excepciones no puede realizarse en términos cuantitativos. Por lo expuesto el elaborador deberá demostrar su capacidad para obtener consistencia entre los diferentes lotes.

4. CONSISTENCIA ENTRE DIFERENTES LOTES

La estandarización de una preparación alergénica requiere del establecimiento de una preparación de referencia estable, bien definida y caracterizada.

A fin de asegurar la consistencia entre lotes, un lote representativo del extracto alergénico puede ser establecido como In House Reference Preparations (IHR) para dicho producto.

La IHR representará un prototipo o Preparación Interna de Referencia para los sucesivos lotes del extracto alergénico (producto intermedio o granel).

El IHR será obtenido en un proceso de elaboración el que se encontrará definido en un dossier, y constituirá el punto de referencia contra el que deberán compararse los extractos elaborados en los sucesivos procesos productivos. En este sentido la composición cualitativa de los lotes producidos deberá ser semejante a la de la IHR al ser ensayados utilizando los métodos analíticos y biológicos definidos.

La estabilidad de la IHR debe estar asegurada mediante un correcto muestreo y almacenamiento.

La misma será almacenada a baja temperatura (-20°C) preferentemente liofilizada en ampollas. Una predicción de su estabilidad térmica puede obtenerse por ensayos de detragación acelerada, determinando la velocidad relativa de degradación de las muestras almacenadas a temperaturas elevadas comparada con las muestras conservadas a -20°C. Los estudios de estabilidad deben incluir ensayos de la actividad alergénica total así como ensayos capaces de detectar y estimar modificaciones en el contenido de los alérgenos relevantes.

Cuando se encuentren establecidas Preparaciones o Estándares Internacionales (IS) serán realizados estudios comparativos entre el IHR con el IS con métodos cualitativos y cuantitativos, documentando los mismos.

La utilización de la Estándares Internacionales deberá seguir las recomendaciones formuladas por la Allergen Standardization Subcommittee-IUIS.

Una vez determinado el paralelismo en los ensayos de Actividad alergénica Total (por ejemplo mediante RAST - Inhibition assay) el IS podrá utilizarse para calibrar la potencia de la IHR en Unidades Internacionales.

4.1. Caracterización de IHR

El IHR deberá estar caracterizado mediante la utilización de métodos relevantes disponibles, su actividad alergénica definida, y su composición en proteínas y carbohidratos deberá estar establecida cuando sea posible.

Se habrá demostrado la presencia de todos los alérgenos representativos en la IHR mediante estudios comparativos que involucren diferentes lotes del extracto crudo.

La caracterización de la IHR en cuanto a su composición proteica deberá establecerse utilizando métodos bioquímicos e inmunoquímicos relevantes, incluyendo la distribución de antígenos y alérgenos.

Podrán utilizarse algunos de los siguientes métodos: Micro Kjeldhal, Métodos cuantitativos para proteínas totales, Contra inmunoelectroforesis, Isoelectroenfoque, Electroforesis en gel de poliacrilamida, Determinación de la distribución del peso molecular por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-Page), HPLC, Electroforesis en gel y Determinación de proteínas totales.

Los estudios sobre especificidad de las proteínas podrán combinar métodos electroforéticos e inmunoblotting o Contra-radioinmunoelectroforesis.

Se establecerá el espectro de sensibilidad (alergograma) mediante ensayos utilizando sueros individuales de pacientes a fin de identificar los alérgenos principales, intermedios y secundarios. La presencia de todos los alérgenos relevantes deberá quedar demostrada en diferentes estudios comparativos llevados a cabo en diferentes lotes del extracto.

Los alérgenos individuales deberán, cuando sea posible, estar identificados mediante la utilización de nomenclatura internacionalmente aceptada (IUIS) o bien deberá indicarse su correspondencia con alérgenos descritos en literatura científica, incluyendo dichas Referencias bibliográficas.

Cuando el elaborador refiera productos alergénicos estandarizados biológicamente, deberá establecer la actividad biológica específica de la IHR.

La actividad biológica de la IHR podrá ser determinada por alguno de los diferentes métodos existentes validados basados en pruebas cutáneas en humanos.

Los principios para la calibración biológica de la IHR estarán perfectamente definidos.

Los sucesivos lotes de producción serán posteriormente liberados valorándolos comparativamente mediante técnicas in vitro tales como RAST, liberación de histamina por leucocitos, utilizando la IHR de referencia.

4.2. Utilización del IHR

El IHR caracterizado y estandarizado para un determinado alérgeno deberá utilizarse conjuntamente con los métodos empleados para su caracterización y estandarización para la comprobación de la consistencia y homogeneidad de diferentes lotes. Los métodos elegidos deberán estar justificados y los límites para las variaciones permisibles del método deberán estar definidas y documentadas.

5. ESPECIFICACIONES Y METODOS ANALITICOS

A fin de asegurar la conformidad de todos los materiales con los estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y la consistencia entre lotes, el elaborador establecerá especificaciones de calidad, estándares, planes de muestreo, métodos de control, procedimientos de ensayo, y todo otro mecanismo de control de laboratorio.

Los mismos se encontrarán revisados y aprobados por Aseguramiento de Calidad, incluyendo cualquier modificación realizada sobre los mismos.

Control de calidad debe demostrar la consistencia de producción mediante la utilización de pruebas apropiadas y revisión de los registros históricos.

5.1. Especificaciones y Ensayos

El elaborador establecerá especificaciones de calidad que incluyan todos los requerimientos, los métodos de control y límites y criterios de aceptación que permitan asegurar la seguridad, identidad, pureza, potencia y la consistencia entre lotes para:

- Materias primas
- Producto intermedio
- Producto terminado

Las especificaciones incluirán criterios de identidad, potencia y pureza, como así también las propiedades farmacéuticas y técnicas de la preparación y envases.

El cumplimiento de las especificaciones se verificará aplicando métodos analíticos validados.

Se encontrarán establecidos y documentados la exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de ensayo utilizados.

Cuando un ensayo no constituya un método analítico en sí, tal como por ejemplo la determinación microscópica para pureza e identidad de pólenes, deberá establecerse las especificaciones y límites de aceptación.

El elaborador especificará la frecuencia de ensayo indicada para los productos intermedio o terminados.

5.1.1. MATERIA PRIMA y MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA

Cada lote de materia prima y de material alérgico de partida debe ser ensayado previo a su uso.

Se realizarán ensayos de identidad, pureza y potencia sobre el material alérgico de partida, utilizando procedimientos analíticos validados tales como RAST, ELISA, IEF, RID, SDS-PAGE, Inmunoblotting, Microscopía, Espectroscopía, Cromatografía, Métodos tritométricos, Colorimetría, etc.

Los resultados de la validación deben incluir estudios que establezcan los parámetros de linealidad, precisión intra-ensayo, inter-ensayo y total, recuperación entre otros.

Las especificaciones de calidad métodos de control aplicables a materias primas en general, sustancias no activas y envases seguirá los lineamientos establecidos para medicamentos en general.

5.1.2. PRODUCTO TERMINADO

Las especificaciones deberán definir los componentes alérgicos de la preparación y el contenido relativo de aquellos considerados más importantes respecto del contenido de los mismos en el IHR.

Estará establecido el requerimiento para la actividad alérgica total para todos los lotes cuando corresponda.

Se encontrarán descritas las características de la IHR utilizada en el control de cada lote para la identificación del/de los componente/s antígeno/alergeno y la determinación de potencia.

La reproducibilidad de la composición del producto deberá ser demostrada mediante los datos obtenidos en por lo menos dos lotes del mismo.

Los requisitos de calidad establecidos en las especificaciones deberán permanecer durante todo el período de vida útil del producto.

Todo ensayo que no pueda ser realizado sobre el producto terminado por limitaciones técnicas, deberá justificarse.

5.1.2.1. Determinación de la composición del producto terminado

Deberá determinarse la composición química de los productos alérgenos y de las soluciones diluyentes y reconstituyentes.

Los componentes antigénicos/alérgicos serán identificados y estimados en el producto final. La composición constante del producto puede ser establecida mediante la aplicación de diferentes métodos de separación y posterior comparación con la composición del IHR, como por ejemplo: Inmunolectroforesis, (CIE, CRIE) o por combinación de diferentes métodos electroforéticos y técnicas de inmunobloting. La preparación y especificidad de los anticuerpos utilizados en los ensayos estarán perfectamente especificados.

La composición proteica constante del producto alérgica será demostrada mediante la utilización de métodos electroforéticos, como por ejemplo electroforesis en gel de poliacrilamida, isoelectroenfoque (IEF) PACE-SDS en medios reductores o no reductores.

En los productos alérgicos adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio, debe comprobarse que la cantidad de aluminio se encuentre dentro de los límites permitidos.

Se determinará cuantitativamente los agentes antimicrobianos u otros conservantes utilizados para preservar a esterilidad de la preparación.

5.1.2.2. Determinación de la Actividad alérgica total

La estandarización de la actividad alérgica total se realizará según

5.1.2.2.1. Alérgenos estandarizados biológicamente

Se realizará la estandarización de la actividad alérgica total de cada lote individual de un extracto alérgico utilizando preferentemente alguno de los siguientes métodos de RAST Inhibición, RAST Directo, ELISA, o ensayo de liberación de histamina por leucocitos aislados de pacientes sensibilizados.

Todos los métodos deben encontrarse perfectamente descritos, validados y disponer de información sobre la estandarización interna del método y de los reactivos, así también como de los criterios aplicables a los sueros reactivos (criterio de inclusión del paciente, tamaño del pool, especificidad) requerimientos para establecer el paralelismo entre los estándares y las muestras, datos de precisión, exactitud, linealidad, etc.

Cada nuevo lote de alérgeno debe ser ensayado contra la IHR estandarizada biológicamente. La potencia de cada lote puede entonces ser expresada en unidades biológicas.

Cuando se haya establecido una correspondencia entre la composición cualitativa del IHR y Estandar Internacional, podrá expresarse la potencia de cada lote en Unidades internacionales.

Cuando un producto consista de uno o varios componentes alérgicos bien caracterizados, la estandarización puede ser llevada a cabo ensayando cada componente/s individual mediante técnicas relevantes tales como Inmunolectroforesis radial, Inmunolectroforesis cuantitativa u otras técnicas cuantitativas.

En estos casos también el estándar utilizado deberá estar calibrado biológicamente.

5.1.2.2.2. Alérgenos no estandarizados biológicamente

Cuando un producto no se encuentre estandarizado biológicamente, la uniformidad de la producción deberá ser mantenida en base a la estandarización de la cantidad inicial del material extraído o la valoración química del contenido proteico del extracto obtenido utilizando métodos que aseguren la uniformidad de los lotes en cuanto a su concentración.

Los siguientes métodos, si bien no aseguran una uniformidad en cuanto a la actividad alergénica de los productos, continúan siendo utilizados:

- Relación peso/volumen: expresión dada por la relación entre el peso seco de la materia empleada y el volumen de líquido de extracción utilizado en su elaboración.
- Nitrógeno proteico: siendo que las cantidades de proteínas extraídas para una misma relación peso/volumen no son siempre iguales, se ha establecido la determinación del nitrógeno proteico de los mismos como método de estandarización.

La Unidad de Nitrógeno Proteico (PNU) se define como la cantidad de extracto que contiene 10 mg de nitrógeno de origen proteico, precipitado con ácido fosfotúngstico y valorado aplicando el método de Kjeldahl.

La utilización de otros métodos químicos o inmunoquímicos capaces de determinar la concentración de extractos alergénicos deberá estar validada.

- Alergenos purificados por tratarse de alergenos bien definidos y purificados la actividad específica debe determinarse como actividad por unidad de masa.

5.1.2.3. Otros ensayos: ensayos de inocuidad, esterilidad, control higiénico, humedad residual (para productos liofilizados) y otros, según corresponda.

5.1.2.3.1. Ensayo de Inocuidad: Cuando corresponda deberán realizarse:

a) Ensayo de toxicidad excesiva. Con la finalidad de detectar contaminantes tóxicos, el ensayo será realizado sobre una muestra representativa del producto terminado en su envase final. Siguiendo las especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales

b) Ensayo de irritación inespecífica: el mismo será realizado mediante las pruebas subcutáneas en ratones, ratas o cobayos, irritación de la conjuntiva en conejos, u otros. Podrá obtenerse información adicional mediante el estudio de los pesos moleculares de los componentes de la preparación.

Para las preparaciones destinadas a pruebas cutáneas de tipo prick test, los ensayos toxicológicos podrán limitarse al estudio de la capacidad irritante no específica.

Para las preparaciones destinadas a tratamientos sensibilizantes, no será requerido el ensayo de inocuidad siempre que se haya realizado previamente en los lotes de extractos y diluyentes utilizados para su elaboración.

Cuando el producto sea sometido a procesos posteriores a su envasamiento tales como liofilización, esterilización etc., los ensayos serán realizados sobre muestras provenientes de cada ciclo de esterilización, liofilización, etc.

5.1.2.3.2. Ensayo de esterilidad

Los ensayos de esterilidad deberán ser llevados según especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales.

5.1.2.3.3. Control Higiénico

Los productos para pruebas de parche utilizados para uso tópico son no obligatoriamente estériles. Se encontrarán establecidos los límites para el número de microorganismos por dosis o volumen y especificada la ausencia de microorganismos patógenos específicos.

5.1.3. Controles sobre los productos intermedios:

Estarán definidos los controles que se llevarán a cabo sobre productos intermedios.

En aquellas formulaciones en los que no resulte posible realizar los controles, pruebas de identidad y potencia sobre el producto terminado (como por ejemplo en preparaciones alergénicas modificadas, polimerizadas, precipitadas o adsorbidas en geles, etc.), las especificaciones de calidad estarán definidas para el producto intermedio justo antes de su modificación, dilución, etc., realizándose la estandarización y los controles sobre dicho producto intermedio.

La estandarización de las preparaciones alergénicas modificadas pueden realizarse mediante la determinación proteica antes y después de la modificación y la determinación de la actividad alergénica total antes de la modificación.

5.2. PERFIL DE IMPUREZAS

Se encontrarán descriptos los perfiles de impurezas con sus correspondientes límites de aceptación y documentación que los avale, incluyendo los perfiles de variantes de la sustancia activa o productos derivados por interacción de mezclas de componentes así también como impurezas no relacionadas.

5.3. CONTROLES EN PROCESO

Los controles realizados en el proceso para asegurar la identidad, pureza y potencia de la sustancia activa, deberán estar bien descriptos así como los procedimientos de muestreo.

Se encontrarán definidos los criterios para aceptar o rechazar un lote durante el proceso para los controles realizados en etapas críticas del mismo.

Validación del proceso: se dispondrá del protocolo y resultados sobre los estudios de validación de cada proceso crítico o factor que afecte a la sustancia activa (remoción de químicos, ensayo de integridad del filtro, operaciones de ensamblado aséptico, etc.) Los registros de validación deben tener documentado con rigor estadístico la variabilidad observada en cada proceso y su correlación las especificaciones y la calidad final

Integridad de la sustancia activa: los resultados de estudios de validación deberán demostrar que la sustancia activa permanece libre de contaminantes extraños durante el período de almacenamiento previo a su llenado final. Se encontrarán establecidos las carga microbiana, tiempo y temperatura de almacenamiento.

6. ESTABILIDAD

Se encontrará definido el criterio para determinar la fecha de elaboración a partir de la cual se fijará el período de vida útil de producto y su fecha de vencimiento. En el caso de productos liofilizados la fecha de vencimiento deberá establecerse para el producto antes y después de su reconstitución.

Se llevarán a cabo estudios de estabilidad sobre los componentes activos y sobre el producto terminado.

En caso de productos alergénicos adsorbidos, modificados o no modificados, los estudios de estabilidad podrán realizarse sobre el producto antes de su modificación.

Para productos destinados a pruebas de parche, se dispondrá de una descripción de las condiciones de almacenamiento del producto, protocolos de estudio y resultados que avalen el período de vida útil asignado, incluyendo datos sobre ensayos destinados al monitoreo de la actividad biológica, productos de degradación (ej.: formas oxidadas).

Se indicará información sobre la estabilidad de aquellos productos intermedios que deban ser almacenados previo a su posterior procesamiento.

Los Protocolos de estabilidad deberán incluir pero no estarán limitado a:

- Condiciones de almacenamiento: temperatura, tamaño de los viales, posiciones de los viales.
- Ensayos: potencia, esterilidad (o límite microbiano), ensayos de integridad.
- Humedad residual (para productos liofilizados)
- Proteínas totales
- Conservantes y estabilizantes
- Identidad
- Frecuencia de ensayo
- Detalles estadísticos del plan para la interpretación de los resultados

Datos de Estabilidad: Se dispondrá de un resumen de los resultados que avalen el período de vida útil del producto bajo las condiciones recomendadas en su envase final y sistema de cierre.

7. INSTALACIONES

Las instalaciones estarán diseñadas y construidas de forma tal de a) Prevenir, reducir y controlar potenciales contaminaciones 2) Permitir el sostenimiento de los programas de control ambiental establecidos.

Se dispondrá de áreas en cantidad y superficie adecuadas para realizar las operaciones de recepción, expedición, almacenamiento, control, elaboración, fraccionamiento, envasado, empaque y etiquetado, entre otras. El diseño de las mismas deberá permitir realizar en forma apropiada las operaciones de limpieza y mantenimiento, entre otras.

Se dispondrá de área/s físicamente separada/s del resto para la elaboración de productos que contengan microorganismos esporo-formadores. El acceso a la/s misma/s será preferentemente independiente y los equipos utilizados en dichas operaciones serán de uso exclusivo.

8. EQUIPOS

Los equipos de producción y/o control de calidad, serán adecuados para su destino de uso y estarán diseñados e instalados de manera tal de facilitar su mantenimiento, calibración, limpieza y utilización.

Cuando corresponda, los equipos deberán estar validados.

Los equipos deberán ser mantenidos y sanitizados a fin de prevenir su mal funcionamiento o contaminaciones.

La limpieza de los equipos será realizada según procedimientos validados y que hayan resultado apropiados conforme al uso del equipo (multiuso vs. dedicado). Los mismos incluirán la validación de remoción de detergentes u otros agentes de limpieza utilizados. Se llevarán registros de las operaciones de limpieza.

Se dispondrá de procedimientos escritos y programas de mantenimiento de equipos accesibles al personal involucrados. Se realizarán verificaciones periódicas para asegurar el seguimiento y documentación de los mismos.

Los equipos serán periódicamente calibrados según procedimientos escritos o programas habiéndose establecidos los límites de aceptación, constatándose su cumplimiento a través de inspecciones y verificaciones periódicas.

9. PERSONAL

El establecimiento elaborador deberá disponer de personal en cantidad suficiente a sus necesidades, con los conocimientos, entrenamiento y experiencia requeridos para la función que desempeña.

El personal deberá recibir el entrenamiento previo y necesario para una correcta realización de la responsabilidad asignada y tomar conocimiento de los efectos potenciales que pudieran surgir como resultado de un mal desempeño de la tarea.

Se establecerán programas de capacitación y entrenamiento del personal llevando los registros correspondientes que incluyan las calificaciones asignadas y el mecanismo utilizado para evaluar el resultado satisfactorio o no del mismo.

10. DOCUMENTACION

El sistema de documentación es una parte esencial de Aseguramiento de Calidad y por lo tanto debe involucrar todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección, asegurar que todo el personal involucrado en los procesos productivos sepa que hacer y cuando hacerlo, asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de venta de los productos y proporcionar a una auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechadamente defectuoso.

El sistema de documentación será establecido y mantenido conforme a la reglamentación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Medicamentos, llevando los registros correspondientes. Dicha documentación deberá ser mantenida en el establecimiento.

El elaborador dispondrá de un Manual de Producción o Protocolo Maestro de Producción para cada producto alergénico. El mismo debe incluir las instrucciones completas y detalladas paso a paso para la elaboración y control que cubra todos los aspectos del proceso productivo, materias primas, materiales alergénicos de partida e insumos, los procedimientos de muestreo y ensayo, y las especificaciones del producto, como así también la información referente a envases, tapas y cierres y material de empaque, incluyendo los rótulos.

Cada una de las operaciones que integran el proceso de fabricación (molturación, extracción, clarificación, filtración, diálisis, etc.) deben definirse claramente detallando las condiciones en que se llevan a cabo y en qué etapas se opera en condiciones asépticas. Los productos intermedios deben indicarse en el protocolo del proceso debiendo estar perfectamente identificados. Se encontrarán detallados los controles realizados en el proceso y los puntos del mismo donde se deben efectuar las tomas de muestras para su realización.

De tratarse de alérgenos purificados o fraccionados debe citarse los principios en los que se basa la purificación o el fraccionamiento y describirse detalladamente los métodos utilizados y su aplicación.

Los procesos productivos estarán validados siguiendo protocolos establecidos, debiendo estar la validación documentada.

El registro de producción de lote será generado para cada lote individual de producto elaborado y reflejará el proceso productivo seguido. En el mismo deberá estar claramente identificado el material alergénico de partida y detallados los procesos y ensayos desde el comienzo de su elaboración hasta su distribución. Eventualmente estarán detalladas las operaciones de reprocesado del producto alergénico.

Deberá llevarse, cuando corresponda un registro con la historia de la fabricación o propagación de cada lote de material de partida.

Los registros del lote deberán ser revisados previo a la liberación del producto para su distribución a fin de asegurar que el mismo cumple con especificaciones.

11. CONTROL DE CALIDAD / ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

El elaborador deberá establecer una unidad de control de calidad e implementar un sistema de aseguramiento de la calidad conforme a lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación y control aplicables a Medicamentos. La unidad será la responsable de asegurar que:

- Los productos estén diseñados y elaborados según los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y control.
- Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito.
- Las responsabilidades y atribuciones gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de tareas.
- Se tomen las medidas necesarias para la provisión y uso de materias primas y envases adecuadas para la elaboración.
- Se efectúen todos los controles necesarios a las materias primas, productos semielaborados, productos a granel y otros controles, calibraciones y validaciones durante el proceso.
- El producto terminado sea procesado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos.
- Los productos no sean distribuidos y/o comercializados antes que el Director técnico haya certificado que cada lote de producción haya sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos.
- Se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, que los productos sean almacenados, distribuidos y manejados de forma tal que la calidad se mantenga durante todo el período de su vida útil.
- Se establezca un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de la calidad, mediante el que se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad.

Control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Fabricación y control que refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta y/o distribución de los productos hasta que su calidad haya sido determinada como satisfactoria. Control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

11.1. ACEPTACION/RECHAZO

Sólo podrán ser utilizados o distribuidos aquellos componentes, productos semielaborados, productos terminados, etc. que hayan resultados conformes con todas las especificaciones establecidas. A tal fin, el elaborador habrá establecido las especificaciones, métodos de ensayo (u otras herramientas de verificación como certificados de análisis y auditorías al proveedor) y definido claramente los criterios de aceptación de los mismos.

El estado de inspección y ensayo del producto durante todas sus etapas debe estar perfectamente identificada de manera de asegurar que sólo sean utilizados o distribuidos aquellos productos que hayan pasado la actividad de aceptación requerida. Esta identificación puede incluir sistemas de identificación o marcado computarizado.

La actividad de aceptación de un material, producto en proceso, producto terminado u otro deberá estar documentada y formará parte del registro de lote. Los registros indicarán claramente si dichos materiales han cumplido o no con los criterios de aceptabilidad.

11.2. PRODUCTOS NO CONFORMES

Si un producto resultara rechazado deberá realizarse una evaluación e investigación. a fin de determinar la/s causa/s de dicha no conformidad

Ningún lote o parte de un lote que no cumpla con cualquiera de las especificaciones establecidas, debe ser liberado para su uso o distribución, incluyendo.

A fin de asegurar que no fueron liberados para su uso productos defectuosos como consecuencia de utilizar componentes o productos no conformes, deberán llevarse los registros de rechazos correspondientes de un lote o parte de un lote de componentes, materia prima o semielaborado por incumplimiento de uno o todas las especificaciones, ya fueran éstos rechazados durante el proceso, o como consecuencia del ensayo del producto terminado.

12. MANEJO DE QUEJAS Y RECLAMOS

Todos los reclamos e informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben ser examinados de conformidad con lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación y control de Medicamentos.

Se debe contar con procedimientos operativos escritos para el manejo de quejas y reclamos y llevar los registros correspondientes los que incluirán: identidad del reclamante, nombre del producto involucrado en el reclamo, número de lote y toda información o factores que referentes a la deficiencia alegada.

El procedimiento deberá establecer la necesidad de investigar el reclamo y de considerar la posibilidad de reportar el mismo como un evento adverso.

Todas las comunicaciones que cumplan con la definición de reclamo deben ser tratadas como tales independientemente del medio de comunicación utilizado. Las comunicaciones orales como por ejemplo telefónicas deben ser documentadas. Todo reclamo debe ser revisado, evaluado e investigado excepto que un reclamo similar ya haya sido investigado y no resulte necesario una nueva investigación.

En el registro deberá constar la investigación realizada y la conclusión de la misma, comunicando esta última al reclamante cualquiera fuera el resultado.

Deberá prestarse especial atención a aquellos reclamos cuyas no conformidades se encuentren relacionadas con defectos de especificidad o sensibilidad, que por sus implicancias imponga la necesidad de iniciar un recuperio.

El establecimiento deberá:

- a) Disponer de un procedimiento operativo para las devoluciones de producto en el que se incluya la disposición final del mismo;
- b) Llevar los registros correspondientes.

13. REPORTE DE ERRORES Y ACCIDENTES

Los errores o accidentes ocurridos durante la elaboración de productos alergénicos que pudieran afectar la seguridad, pureza o potencia de los productos ya distribuidos, deben ser comunicados a la ANMAT/INAME en forma inmediata.

14. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

El establecimiento llevará un registro de eventos adversos.

Los eventos adversos serios e inesperados asociados con el uso de Productos alérgicos deberán ser comunicados a ANMAT/INAME dentro de los 15 (quince) días de haber recibido la información inicial o periódicamente dependiendo de la gravedad de la reacción adversa.

15. GLOSARIO

PRODUCTO ALERGENICO DE USO IN VIVO: productos cuya finalidad es la de identificar o inducir una alteración específica y adquirida en la respuesta inmunológica a un agente alergizante, que contienen uno o una mezcla definida de alérgenos y que son administrados a seres humanos con fines diagnósticos "in vivo" o tratamiento. Se tratan de productos biológicos, que incluyen los extractos alérgicos y productos para pruebas de parche administrados al ser humano para el diagnóstico, prevención o tratamiento de la alergia o enfermedades alérgicas.

VACUNA DE ALERGENO O ANTIALERGICA: término adoptado para denominar a los Extractos Alérgicos en el WHO Position Paper: "Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases"- Ginebra- Enero 27-29/1997.

EXTRACTO ALERGENICO: producto alérgico (generalmente inyectable) obtenido por extracción de la sustancia biológicamente activa del material alérgico de partida, proceso luego del cual pueden ser tratados para su modificación a fin de reducir la actividad alérgica, o permanecer no modificados.

MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA: material que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alérgica (como por ejemplo pólenes, hongos, ácaros, epitelio animal, veneno de insectos, ciertos alimentos, entre otros) y que será utilizado en la elaboración de un producto alérgico. Se encuentran descriptos por su origen, naturaleza, método de recolección o producción y pretratamiento.

EXTRACTOS ALERGENICOS NATIVOS O CRUDOS: producto obtenido luego de la separación del material alérgico de partida mediante extracción.

PRODUCTOS ALERGENICOS INTERMEDIOS O SEMIELABORADOS: productos obtenidos por posterior procesamiento del extracto alérgico nativo o crudo o modificación del mismo. La modificación puede ser llevada a cabo mediante procesos químicos físicos o químicos a fin de aumentar su eficacia o seguridad. Los productos alérgicos intermedios pueden ser liofilizados.

PREPARACIONES ALERGENICAS A GRANEL: productos en solución o suspensión que no requieren mayor procesamiento o modificación y que se encuentran listos para su dilución o envasado en sus envases finales.

VACUNAS MODIFICADAS Y DEPOT: vacunas desarrolladas de manera tal de aumentar la eficacia de la inmunoterapia y reducir los efectos secundarios. El objetivo de su preparación es la de remover o reducir su alergenidad, es decir la capacidad de inducir reacciones IgE mediadas, manteniendo al mismo tiempo o aumentando su inmunogenicidad, es decir la capacidad de modular el sistema inmune y mantener su eficacia clínica.

MODIFICACION FISICA: productos preparados como Vacunas Depot. Incluye la adsorción física de los alérgenos a diferentes carriers tales como el hidróxido de aluminio, fosfato de calcio o tirósina o la inclusión de los alérgenos en vehículos tales como liposomas o microesferas.

MODIFICACION QUIMICA: productos modificados químicamente por tratamiento con formaldehído, glutaraldehído y alginatos. Incluye a los denominados alergoides IHR (IN HOUSE REFERENCE): Preparación Interna de Referencia consistente en un lote representativo de un extracto alérgico, obtenido en un proceso de elaboración definido, lo suficientemente estable, caracterizado y estandarizado para un determinado alérgeno, utilizada como punto de referencia, conjuntamente con los métodos empleados para su caracterización y estandarización, para la comprobación de la consistencia y homogeneidad de los sucesivos lotes que se elaboren. La composición cualitativa de los lotes producidos deberá ser semejante a la de la IHR.