

# VACUNAS DE USO HUMANO

*Vaccina ad usum humanum*

## DEFINICIÓN

Las vacunas para uso humano son preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa específica contra un agente infeccioso. Su eficacia y seguridad deben ser demostrados mediante estudios aprobados por una Autoridad Regulatoria Nacional competente.

Las vacunas para uso humano pueden estar compuestas por microorganismos inactivados, microorganismos vivos atenuados, antígenos extraídos o secretados de microorganismos o producidos por ingeniería genética.

## PRODUCCIÓN

### *Consideraciones Generales*

Los requisitos para la producción así como los controles en proceso están incluidos en las monografías individuales. Los procedimientos de preparación deben obedecer a normas de Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos.

Durante el proceso de producción de vacunas pueden ser incorporados sustancias como estabilizantes, adyuvantes y conservantes. No pueden utilizarse penicilina ni estreptomicina ni sus derivados en ninguna etapa de la producción ni pueden ser agregadas al producto final. Los componentes que se conozcan causen reacciones tóxicas, alérgicas y otros efectos indeseables en el hombre no pueden usarse.

Para la utilización de albúmina en el proceso de producción, la misma debe cumplir con los requisitos descritos en la monografía de Solución de Albúmina Humana descritas en las normativas nacionales.

En la producción de vacunas, para el número de pasajes o subcultivos, se debe considerar los ensayos clínicos utilizados para demostrar la seguridad y eficacia de la vacuna.

## PRODUCTO FINAL

En los productos liofilizados como en las preparaciones líquidas monodosis no se acepta la utilización de conservantes antimicrobianos. En el caso de las preparaciones líquidas multidosis se evaluará en cada caso la necesidad de la utilización de conservantes antimicrobianos.

Cuando se utiliza suero de origen animal en el proceso de producción, el producto final no puede contener más de 50 ng/dosis de proteínas derivadas de suero.

#### IDENTIFICACION

Debe cumplir con el ensayo descrito en la monografía individual.

#### CARACTERIZACIÓN

Debe cumplir con el ensayo descrito en la monografía individual, cuando sea aplicable.

#### ENSAYOS FISICO-QUIMICOS

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

#### ENSAYOS DE PUREZA

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

#### ENSAYOS BIOLÓGICOS Y MICROBIOLÓGICOS

Debe cumplir con el(los) ensayo(s) descrito(s) en monografía individual.

#### POTENCIA

Debe cumplir con el ensayo descrito en monografía individual.

#### TERMOESTABILIDAD

Debe cumplir con el ensayo descrito en la monografía individual.

#### ACONDICIONAMIENTO Y ALMACENAMIENTO

De acuerdo con la normativa vigente por la Autoridad Regulatoria Nacional.

#### ROTULADO

De acuerdo con la normativa vigente por la Autoridad Regulatoria Nacional.

## **GLOSARIO**

### **Adyuvante de inmunización**

Los adyuvantes son sustancias o combinación de ellas que incorporados al antígeno o inyectados simultáneamente con él, aumentan la respuesta inmune específica y eficacia clínica de la vacuna.

### **Agentes adventicios**

Microorganismos contaminantes de cultivos celulares o materias primas, incluyendo bacterias, hongos, micoplasmas, micobacterias y virus endógenos o exógenos que puedan ser introducidos durante el proceso de fabricación de un producto biológico.

### **Banco de células**

Cultivo de células distribuidos en envases de composición uniforme y derivados de un único conjunto de células. Se almacena criogénicamente bajo condiciones definidas que garantizan su estabilidad.

### **Banco de células maestro**

Cantidad de células bien caracterizadas, obtenidas de una única célula totalmente definida, de origen animal u otro, distribuida en recipientes en una única operación. Posee composición uniforme, criopreservado y almacenados bajo condiciones definidas.

### **Banco de células de trabajo**

Cultivo de células preparado a partir del banco maestro de células bajo condiciones de cultivo definidas, almacenado criogénicamente y usado para iniciar el cultivo de células en la producción.

### **Buenas prácticas de fabricación**

Es la parte de la Garantía de Calidad que asegura que los productos son consistentemente producidos y controlados, con estándares de calidad apropiados para el uso que se pretende darles y requeridos por el registro.

### **Células de crecimiento continuo**

Una línea celular que aparentemente tenga capacidad ilimitada para duplicarse

### **Contaminación**

La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química, microbiológica o de cualquier otra naturaleza en la materia prima, producto intermedio y/o producto terminado durante cualquiera de las etapas de producción y muestreo, embalaje o re-embalaje, almacenamiento o transporte.

**Control en proceso**

Verificaciones realizadas durante la producción de forma de monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para garantizar que el producto se mantenga conforme a sus especificaciones. El control del ambiente o de los equipamientos también deben ser considerado como parte del control en proceso.

**Cosecha única**

Suspensión de microorganismos obtenida a partir de un cultivo inoculado con el lote de trabajo o con el inóculo de producción, recogida y procesada en un ciclo único de producción.

**Criterio de aceptación**

Criterio que establece los límites de aceptación de las especificaciones.

**Cultivo celular de producción**

Usado en la producción de productos biológicos y derivado de uno o más envases del banco de células de trabajo, o en el caso de cultivos celulares primarios, de los tejidos de animales.

**Cultivo primario**

Cultivo iniciado de células, tejidos u órganos provenientes directamente de uno o más organismos. Un cultivo puede ser considerado primario hasta que sea subcultivado satisfactoriamente la primera vez. Luego se transforma en una “línea celular” si se puede continuar subcultivando varias veces.

**Especificación**

Estándar de calidad (ensayos, procedimientos y criterios de aceptación) aportados para asegurar la calidad de antígenos, materias primas, reactivos, productos intermedios, productos finales, y otros materiales usados en la producción del antígeno o producto final.

**Estándar primario**

Son muestras de fármacos, impurezas, productos de degradación, reactivos, entre otros, altamente caracterizados y de la más elevada pureza, cuyo valor se acepta sin referencia a otros estándares.

**Estándar secundario (estándar de trabajo)**

Estándar utilizado en la rutina del laboratorio, cuyo valor es establecido por comparación con un estándar de referencia.

**Inóculo de producción**

Suspensión de microorganismos, de composición uniforme, obtenida a partir de una o más ampollas del lote de trabajo.

**Línea celular**

Tipo de población celular con características definidas originaria de subcultivos de una población de célula primaria. Puede generarse mediante la utilización de etapas de clonado y subclonado.

**Línea de célula diploide**

Línea celular con vida útil limitada *in vitro*, con los cromosomas apareados (euploide) y estructuralmente idénticos a aquellos de las especies de las cuales derivan.

**Lote semilla primario**

Ampollas conteniendo microorganismos conservados de composición uniforme, obtenida a partir de una cepa conservada de procedencia conocida.

**Lote semilla de trabajo**

Microorganismo conservados de composición uniforme obtenida a partir de un lote de semilla primario y destinado a ser utilizado en la producción.

**Medicamento**

Es un producto farmacéutico, que contiene uno o más principios activos y otras sustancias, empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico y cuya calidad, seguridad y eficacia han sido demostradas.

**Producción**

Todas las operaciones involucradas en la preparación de medicamento, incluyendo la adquisición de materiales, procesamiento, control de calidad, liberación, acondicionamiento, hasta la finalización como producto terminado

**Polisacárido purificado**

Material polisacárido obtenido después de la purificación final. El lote de polisacárido purificado puede provenir de una cosecha individual o de una mezcla de cosechas individuales procesadas en un mismo ciclo.

**Polisacárido modificado**

Polisacárido purificado que se ha modificado por reacción química o proceso físico en la preparación para conjugación a una proteína portadora o “carrier”.

**Producto biológico**

Medicamento de origen biológico, que contenga molécula con actividad biológica demostrada, empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico y cuya calidad, seguridad y eficacia han sido demostradas.

**Producto biológico a granel**

Producto biológico que ha completado todas las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final a granel contenido en un recipiente único, estéril si es aplicable, y liberado por el control de calidad del fabricante.

**Producto biológico en su envase primario**

Producto biológico que haya completado todas las etapas de producción, formulado en su forma farmacéutica final, contenido en su envase final, estéril, si fuera necesario, liberado por el control de calidad del fabricante, sin incluir el proceso de rotulado y empaque.

**Producto biológico intermedio**

Producto farmacéutico, de origen biológico, parcialmente procesado, susceptible de especificación y cuantificación, que será sometido a las etapas subsiguientes de formulación/fabricación, antes de convertirse en un producto a granel.

**Producto biológico terminado**

Producto farmacéutico, de origen biológico, que haya completado todas las fases de producción, incluyendo el rotulado y empaque final.

**Producto biotecnológico**

Producto farmacéutico, de origen biológico, cuyo principio activo se obtiene por un proceso del ADN recombinante, hidridomas, líneas celulares transformadas u otras técnicas de biotecnológicas, con finalidades profilácticas, curativas, paliativas o con fines de diagnóstico “in vivo”.

**Proteína portadora o “carrier”**

Proteína en la que el polisacárido está unido covalentemente con el objetivo de inducir respuesta inmune dependiente de células T contra el polisacárido.

**Sustrato celular**

Células utilizadas para fabricar un producto biológico. Pueden ser células primarias o de línea celular, cultivadas en condiciones de monocapas o suspensiones.

**Toxoides bacterianos**

Los toxoides bacterianos son toxinas detoxificadas por tratamientos fisicoquímicos, que a pesar de perder su capacidad tóxica, mantienen la actividad inmunogénica.

**Vacunas bacterianas**

Las vacunas bacterianas son producidas en medios líquidos o sólidos, utilizando cepas adecuadas y contienen bacterias inactivadas, bacterias atenuadas o sus componentes antigénicos.

**Vacunas combinadas**

Las vacunas combinadas contienen una mezcla de dos o más antígenos diferentes. Pueden contener en su formulación, microorganismos atenuados o inactivados, sustancias producidas por ellos y fracciones antigénicas.

**Vacunas conjugadas**

Las vacunas conjugadas son aquellas en las cuales los antígenos bacterianos están unidos a proteínas transportadoras, facilitando el reconocimiento por los linfocitos T, generando una respuesta de anticuerpos de larga duración.

**Vacunas virales**

Las vacunas virales consisten en preparaciones de virus enteros atenuados, inactivados o por sus fracciones. Los virus pueden ser replicados en animales, huevos embrionados, líneas celulares adecuadas, o en un vector de expresión específico.

## **Referências:**

Farmacopea Argentina . 8a edición. Volumen I 2012

*Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks.* Proposed replacement of TRS 878, Annex 1; Adopted by the 61st meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 18 to 22 October 2010.

RESOLUÇÃO - RDC N<sup>o</sup>- 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

RESOLUÇÃO - RDC N<sup>o</sup>- 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n<sup>o</sup> 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.

*Recommendations to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Yellow Fever Vaccines.* Proposed replacement of: TRS 872, Annex 2 and Amendment to TRS 872, Annex 2. World Health Organization, 2010.

Roitt IM. Essential immunology. 7 ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1991:326.