

### **III REUNIÓN DE LA RED REGIONAL DE LABORATORIOS DE CONTROL NACIONAL DE VACUNAS**

**Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)  
Calle 17 N° 20005 e/200 y 202, Municipio Playa,  
Ciudad de La Habana, Cuba  
Teléfono: 21-4023**

**La Habana, Cuba 9 y 10 de junio de 1997  
Hotel “La Pradera”**

#### **Informe**

**Lunes 9 de junio de 1997**

#### **SESIÓN DE APERTURA**

##### **Bienvenida e Introducción**

El Dr. José B. Jardines, Viceministro de Docencia e Investigación del Ministerio de Salud de Cuba, y el Dr. Epifanio Selman-Housein, Director del CECMED dieron la bienvenida a los participantes señalando la satisfacción por haber tenido la oportunidad de organizar esta Reunión. La Red Regional de Laboratorios de Control de Calidad de Vacunas, creada a partir de la I Reunión de Organización y Operacionalización celebrada en Santiago de Chile hace aproximadamente 3 años, que como se sabe surgió a partir del proyecto presentado como parte de un esquema estratégico de SiReVa y enmarcado dentro de los programas de mejoramiento de la salud de la población en la región, ha permitido establecer las relaciones entre todas las entidades involucradas a un nivel nunca antes logrado y de esta forma mejorar y fortalecer la capacidad de control de vacunas en todos los países de la región. Los avances obtenidos hasta ahora, con la participación de todos los miembros de la Red, se verán fortalecidos con la celebración de esta importante Reunión y se logrará la meta trazada de que las vacunas producidas y utilizadas en la región reciban un adecuado control de calidad independiente, usando procesos más armonizados y recomendados internacionalmente.

El Dr. Akira Homma, Coordinador del Programa de Desarrollo e Investigación de Vacunas del Programa Especial de Vacunas e Inmunización inauguró la reunión en nombre del Dr. George Alleyne, Director General y del Dr. Ciro de Quadros Director de SVI, de la OSP/OMS. El Dr. Homma se refirió a la importancia que la OPS y la OMS han dado a la necesidad de desarrollar en pleno los laboratorios de control de calidad de vacunas no solo en los países productores, sino en la mayoría de los usuarios.

## PRIMERA SESIÓN

### **Análisis de la Situación y de las Actividades de los Laboratorios de la Red**

Presidente: Dr. Epifanio Selman-Housein

#### **a) Introducción:**

La QBP Ofelia Saldate Castañeda hizo un resumen de las actividades de la red regional de laboratorios nacionales de control de calidad de vacunas recordando los aspectos relacionados con el estatuto orgánico, propósitos, objetivos, organización y financiamiento. El propósito de esta red es la promoción y fortalecimiento de la cooperación técnica y científica entre los LNCCV acompañando los lineamientos establecidos por el SVI/SIREVA/OPS/OMS. Entre sus objetivos se encuentran el incentivar el control oficial de la calidad de todos los lotes de vacunas de uso humano, implementar, promover y coordinar la elaboración, estandarización y distribución de materiales y reactivos de referencia para el control de vacunas, intercambio de información sobre muestras, reactivos, métodos y personal; organizar y promover programas y actividades de capacitación de los recursos humanos y estudios colaborativos para la implantación y certificación de técnicas de control de vacunas. Otra prioridad es la armonización de las metodologías de control de las vacunas entre los laboratorios de la Red. Y se espera poder tener al final un sistema de información sobre las actividades de LNCC y la certificación de los laboratorios de la Red.

Ocho países integran esta red que tiene un Comité Técnico Asesor (CTR) que cumplen con las funciones de a) proponer a los miembros de la Red, incorporación o exclusión integrantes, el Plan Anual de Trabajo, el sistema de información sobre las actividades regionales, b) revisar y aprobar los protocolos de estudios colaborativos para el establecimiento de materiales y vacunas de referencia regional, c) supervisar cumplimiento de BPL en los Laboratorios Miembros, d) establecer programas de formación de recursos humanos para el control de la calidad de vacunas, e) promover la mayor interacción entre los LNCC acciones de inspección, registro, autorización de productos y cumplimiento de BPM en laboratorios productores de vacunas. Este comité esta integrado por 1 coordinador, 3 LNCC titulares y 1 suplente. En estos momentos, la coordinación la tiene el LNC de México.

El financiamiento de esta red se realiza con recursos nacionales de los países miembros, fondos del presupuesto regular de la OPS, fondos extra-presupuestarios complementarios (OPS/OMS), y se busca conseguir también de organismos nacionales, organismos internacionales para el desarrollo e instituciones de cooperación técnica/financiera.

Una de las actividades prioritarias han sido los estudios colaborativos y desarrollo de vacunas y patrones regionales de referencia, que una vez desarrollados serán utilizados por LNCC y estarán disponibles para los productores de vacunas de la Región como patrones de trabajo. Cada uno de los patrones está siendo coordinado por un investigador Principal (IP) que es responsable de preparar el Plan de Trabajo y el Protocolo del estudio, así como del seguimiento y evaluación completa de los resultados. Los estudios

deberán ser hechos por los laboratorios en sus propias instalaciones. La potencia de las vacunas y reactivos de referencia se establecerán por medio de estudios colaborativos, siguiendo las recomendaciones de la OMS.

### **Presentación del análisis de la situación.**

El Dr. Francisco J. López Antuñano presentó las tablas resumen teniendo como referencia las informaciones actualizadas proporcionadas por seis de los ocho LNCCV donde se analiza:

1. La situación del sistema de control de calidad de vacunas.
2. Personal de los LNCC.
3. Personal de los LNCC por niveles de formación profesional.
4. Programa para desarrollo de Recursos Humanos.
5. Características y formas de control de vacunas.
6. Lotes recibidos y controlados en 1995.
7. Capacidad potencial instalada para control de vacunas.
8. Lotes de vacunas recibidos y % de lotes con pruebas de control de calidad.
9. Pruebas de control de calidad y % de LNCC que las realizan.
10. Elementos de infraestructura de los LNCC.
11. Garantía de Calidad y estudio de costo.
12. Técnicas de control de biológicos.
13. Técnicas de control físico-químico.
14. Pruebas de potencia para DTP.
15. Controles de producto final para las vacunas DTP en los LNCC.
16. Controles de producto final para la vacuna BCG.

Se distribuyeron las tablas en detalle y las tablas resumen con el fin de que sean mantenidas actualizadas por cada uno de los LNCC.

Haciendo un análisis más detallado de lo realizado desde Santiago de Chile (1993) a La Habana, Cuba (1997) el común denominador fueron las demoras ya sea en la elaboración de planes de trabajo (cronogramas), en la identificación de las condiciones de trabajo y en el inventario de materiales, equipos y bioterios, así como los inventarios de las tecnologías de cultivos celulares, pruebas *in vitro* y material, reactivos y vacunas de referencia. Las causas de las demoras fueron planteadas como: a) Responsabilidades Vs. Estructura; b) Responsabilidades Vs. Planificación; c) Movimientos de personal permanente; d) Carencia de personal idóneo (pregunta?); e) carencia de presupuesto suficiente (pregunta?); f) falta de apoyo político para las decisiones; o g) no es vigente la factibilidad/capacidad.

Como posibles decisiones a tomar también están las siguientes: a) Continuar con el cumplimiento de compromisos demorado, aleatorio, despreocupado e irrelevante. b) Mudar por completo la actitud y formular y dinamizar el Plan de Acción, aún no disponible, que tome en cuenta las estrategias para su cumplimiento. c) No tomar en cuenta la RRLNCCV.

Para la propuesta b), es necesario reafirmar los propósitos y objetivos de la red, programando metas en forma trimestral o anual. Es importante hacer una revisión de los estatutos para permitir al CTR aplicar mayor rigor en el cumplimiento de las

responsabilidades relativas a los resultados esperados en las fechas previstas. Es importante expandir la red y contactarse con otros laboratorios de Control de Calidad interesados en pertenecer a ésta, aún en países que no cuentan con laboratorios productores.

## **b) Estudios colaborativos para el desarrollo de Patrones y Materiales de Referencia Regionales.**

### **Primer Patrón Regional de la Vacuna antisarampionosa.**

La Dra. Graciela Spizzamiglio, del Instituto Nacional de Microbiología "Carlos Malbrán", Departamento Controlador, presentó el informe final sobre los estudios colaborativos describiendo el objetivo, materiales, diseño del ensayo, evaluación de la potencia del producto, observaciones generales sobre el cumplimiento del diseño por los LNCC participantes. Participaron de este estudio Argentina, Brasil, Chile, Cuba y México. Venezuela manifestó que tenía interés en incorporarse al EC. Entre las conclusiones se mencionó que los laboratorios participantes demostraron capacidad operativa para el procedimiento, el producto evaluado no puede considerarse como patrón a menos que se demuestre la termoestabilidad, existen dudas acerca el mantenimiento de las condiciones de distribución del producto propuesto.

**Decisión.** Se repetirá el EC, utilizando el mismo Lote 92-11 del producto, con el fin de ratificar por medio de ensayos adicionales, los valores de estabilidad conseguidos por los LNCC de Chile y México. Respetar el diseño experimental propuesto, aplicando el método probit para el cálculo de resultados. El protocolo de termoestabilidad va a ser ajustado para el estudio. Se acordó entonces en: enviar a los laboratorios nuevamente más muestras, esta vez incluyendo a Venezuela, asegurar la forma de envío más eficiente para evitar problemas de retención de las muestras en las aduanas, ajustar el protocolo para la parte de termoestabilidad y además plantear un tiempo límite para la entrega de los resultados.

### **Primer Patrón Regional de Vacuna BCG Liofilizada**

La Dra. Graciela Spizzamiglio relató el propósito de este estudio para establecer la viabilidad y estabilidad de la vacuna candidato a patrón regional. El producto contiene la cepa Pasteur 1173 P2, producido por el Departamento BCG-Laboratorio Central de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires.

**Conclusiones finales.** De acuerdo a la evaluación efectuada por el Investigador Principal del INPAZZ, Dra. Isabel N. de Kantor se puede concluir:

- La viabilidad varió de acuerdo a los resultados obtenidos por cada uno de los 4 LNCC participantes entre  $6.6$  y  $9.4 \times 10^6$  UFC/ml.
- La estabilidad térmica es relativamente alta, teniendo en cuenta el límite mínimo requerido por las normas internacionales (20%). Los valores obtenidos variaron entre 33,4 y 74,2%.

- Para el método de determinación empleado estas variaciones interlaboratorios indican aceptable concordancia de resultados.

**Decisión.** Se recomienda unificar la longitud de onda a 490 nm, a la cual se efectúa la lectura de opacidad. Emplear el lote de referencia regional en las pruebas de viabilidad y estabilidad de control de vacunas BCG. Enviar la solicitud por conducto de la OPS/OMS, por parte de los LNCC de suficiente cantidad de ampollas del lote de referencia a ser utilizadas por un período de por lo menos 2 años, dependiendo de los resultados de su monitoreo regular. Una vez que se cuente con el informe final oficial del EC que incluya los resultados y el análisis estadístico, se procederá a designar este lote como **LA PRIMERA VACUNA BCG DE REFERENCIA REGIONAL.**

### **Primer Patrón Regional de Vacuna contra Hepatitis B, recombinante.**

Desde la reunión en México donde se presentó el cronograma, se distribuyó la vacuna candidato a patrón regional y la de referencia Internacional para comenzar el estudio. No se dispone de datos sobre el estado de refrigeración y conservación de las mismas al arribo a destino. Se cuenta con los resultados del estudio colaborativo por parte de los dos laboratorios de Cuba (CECMED y Biotecnología), y de México. Un análisis preliminar de los resultados de Cuba no muestran diferencias significativas entre sí y a cada variante de temperatura (2-8, y 37C por una semana) con una potencia relativa de 0.86 y 0.80, respectivamente. Todas las vacunas pasaron el estudio de análisis estadístico completo, incluyendo los resultados entregados esta mañana por México. Los resultados sometidos a las pruebas de probit confirman una buena respuesta y paralelismo en las vacunas candidato y de referencia internacional. Se encontró que esta vacuna tiene un comportamiento semejante a la de plasma en el mismo sistema de diluciones con el mismo rango de trabajo por lo que se justifica su uso como vacuna de referencia. Los resultados son parecidos estadísticamente. Venezuela manifestó estar en el proceso de conseguir los: ratones Balb/C para participar del estudio. México realizó el estudio con ratones NIH.

Se hicieron comentarios sobre las dificultades para disponer de los animales y los kits los que son costosos e imprescindibles para la conducción del estudio lo cual provocó las demoras. Se tiene información que Brasil contaría con los ratones pronto y podría entonces completar el estudio. Se espera contar con los resultados de Brasil y Venezuela en los próximos dos meses.

### **Primer Patrón Regional de antitoxina, toxina y toxoide tetánicos**

La Dra. Yolanda Palacios del ISP/ manifestó que el ISP tuvo que preparar la toxina y el toxoide candidato por problemas del productor. Hubo problemas en el proceso de liofilización de la toxina por lo que se envió en forma líquida glicerizada y no se cumplió con lo especificado en el protocolo. Esto resultó en que los países participantes postergaran el inicio del estudio. La antitoxina liofilizada fue obtenida del Instituto de Higiene de México.

**Decisión.** Se resolvió como prioridad el revisar el protocolo, enviarlo a los países a la brevedad y utilizar las toxinas tetánicas de trabajo de los laboratorios participantes para valorar la antitoxina tetánica. El toxoide tetánico será evaluado por el ISP-Chile, falta confirmación de Brasil, México desistió y por lo tanto se buscará algún laboratorio internacional para que participe del EC. Este toxoide será de importancia para cuando se implementen las técnicas *in vitro*.

### **Primer Patrón Regional de Antitoxina, toxina y toxoide diftérico.**

La QBP Guadalupe Gallegos Flores del LNSP/MEXICO informó que se han distribuido antitoxina y toxina producidos por el Instituto Nacional de Higiene de México y toxoide diftérico de Pasteur Merieux a los países participantes. Venezuela manifestó interés en participar y los materiales le serán enviados a la brevedad. La toxina estaba diluida para realizar las pruebas de Lr/100 por lo tanto estaba muy diluida para titular la antitoxina diftérica utilizando el L+.

**Decisión:** Se concluyó que es necesario elaborar un protocolo detallado para la evaluación del toxoide diftérico. Se usarán las toxinas de trabajo de cada laboratorio. Los laboratorios de Argentina, Brasil, Chile y Venezuela harán las pruebas de L+. Las pruebas de Lr/100 serán realizadas por los laboratorios de Cuba y México. El análisis de los resultados permitirá comparar los datos obtenidos con L+ de 4 LNCC y los de Lr/100 de 2 LNCC. Es indispensable contar con el nuevo cronograma de trabajo para el mes de julio de 1997.

### **Primer Patrón Regional de Vacuna anti-pertussis**

La Dra. Elba Valedón del INHRR/VENEZUELA informó que se cuenta con vacunas contra *B. pertussis* de referencia internacional del Staten Serum Institute (SSI) de Copenhague (recibidas en agosto 96 y en marzo de 1997). La potencia es estable y permanece en perfectas condiciones. Se cuenta también con la cepa de desafío y patrones de opacidad. La vacuna candidato a utilizar es el Lote US10 que aún no ha sido enviado por el INCQS/Brasil. Aprovechando el regreso de un profesional del INHRR a Caracas este mes que ha estado en Río de Janeiro, se recomendó que ella trajera las muestras necesarias para distribuir en el estudio. Los patrones de opacidad fueron repartidos durante a reunión de BPL en enero de 1997 (México, DF).

**Decisión.** Los laboratorios de Brasil, México y Venezuela usarán las cepas de ratones NIH. Chile y Cuba usarán las cepas de ratones que acostumbran en la prueba de pertussis. Se espera iniciar los estudios en agosto y terminar hasta la definición como patrón regional en diciembre del año en curso.

### **Primer Patrón Regional de Vacuna antipoliomielítica**

Se cuenta con los resultados del INCQS/Brasil y de LNSP/México, solo están faltando los resultados del INHRR/Venezuela para contar con otro patrón regional de referencia.

### c) Red de comunicaciones.

El Dr. José Luis Di Fabio resumió las actividades desarrolladas hasta el momento en la implantación de un sistema de comunicaciones. Esto fue identificado desde la primera reunión de la Red como una necesidad para el buen funcionamiento de la misma. A principios de 1996 se compraron 6 computadoras e impresoras y se enviaron a los laboratorios. Una vez conseguidas las líneas telefónicas se realizaron las comunicaciones vía PWR. Todos consiguieron línea telefónica y establecieron las conexiones con la PWR en cada uno de los países. El Ing. F. Vargas visitó 5 laboratorios para asistir en la instalación. Más recientemente, en la reunión de febrero de 1997 se solicitó información sobre costo de Internet en los países para considerar la posible financiación de la OPS para realizar este enlace. Argentina, Colombia y Cuba enviaron la cotización. Por otro lado, Brasil y México ya están conectados a Internet. El sistema por cc:mail funciona en Cuba, Colombia, Ecuador, México y Venezuela. En Chile se desconoce. Brasil tiene Internet, pero está sin comunicación. Entonces hizo las pregunta: Porque no está funcionando el sistema? Quien es responsable por la utilización del sistema? Donde está ubicado el sistema? Cual es la dificultad de los envíos de los mensajes regularmente, cual sería el incentivo para el uso del sistema de comunicaciones?

Como actividades futuras se planteó el diseño de una base de datos para forzar el uso de computadora de los sistemas de comunicación, enviar comunicaciones regulares por correo electrónico, insistir en las conexiones por Internet que posibilitan un acceso amplio a la información, facilitan la comunicación y el envío de archivos, etc.

**Argentina:** cuenta con línea independiente para la red solamente. En un principio se logró la conexión hasta marzo pero luego no se sabe por que no funciona. PWR ARG no da solución, no hay acceso a otro tipo de información. Es necesaria la decisión de OPS para solucionar el problema. Prendemos la computadora desde el 6 de marzo 97, sin resultados, solicitamos hacer pruebas en los países. La encargada de revisar la información electrónicamente es la Dra. Graciela Spizzamiglio

**Chile:** En enero - febrero 1997 se cambió de jefatura, Internet está incorporado en el computador, hubo cambios en la locación a un lugar cercano, ubicado al lado de la oficina de la ANC. Persona responsable: QB José Jarpa

**Colombia:** funciona la computadora en el LNCC de INVIMA. Las usuarias son celosas el en uso de la línea y la computadora. Han habido una serie de pequeños problemas (Dialin minimizado hay que maximizarlo, posible interferencia con el protector de pantalla, etc.) Para evitar problemas hay una persona pendiente de las comunicaciones con la OPS; Han tenido buena conexión con México, Cuba, Chile y Argentina, PWR Colombia y WDC. Esta responsabilizada la Lic. Patricia León

**Cuba:** La computadora está ubicada en el LNS con la responsable de las comunicaciones y de informática. A pesar del que la línea no está dedicada en forma exclusiva, se respeta el horario. Hubo problemas en Junio con el modem, tiene comunicación con Colombia, Ecuador, WDC. Responsable Lic. Olga Jacobo.

**Ecuador:** Hubo problemas temporarios que imposibilitaron las comunicaciones que previamente funcionaban bien. Estas han sido restablecidas. La Dra. Leonor Suárez de Cozzarelli está responsabilizada de hacer las comunicaciones vía cc-mail.

**México:** además del servicio de la red de la SSA, en el área de informática del LNSP (Lic. Irene Fetter), en coordinación con FJ López Antuñano, tiene línea directa solo para la computadora. Recientemente se inició la conexión con la Subsecretaría de Prevención y Control, en donde cada una de las dependencias (entre las cuales se encuentra el LNSP), tiene su propia página electrónica. En el contenido está la información interna, el número de productos alimentos, medicamentos y biológicos. Se hace actualización cada tres meses. Se incluye la metodología para cada prueba, las Normas Oficiales Mexicanas tomadas de FDA de AOAC, consenso y normas mexicanas en biológicos FDA o USP. Las normas oficiales mexicanas incluyen la bibliografía de validación en el país o otros países. El LNSP está conectado con internet con la siguiente dirección electrónica: [labanal@mail.internet.com.mx](mailto:labanal@mail.internet.com.mx). El acceso vía López Antuñano es: [alantu@insp3.insp.mx](mailto:alantu@insp3.insp.mx). El LNSP considera muy importante estar conectado continuamente a la red al Sistema Nacional de Salud, al Internet y a la RRLNCCV.

**Venezuela:** Dra. Elba Valedón, se logró comunicación hace dos o tres semanas con Washington, DC, Cuba y México. Los problemas también asociados con las direcciones que estaban mal. La persona responsable es la Dra. Elba Valedón.

### **Patrones biológicos y reactivos de referencia internacional.**

Dr. Elwyn Griffiths, BLG/OMS

Se refirió que en Europa la liberación de los lotes de vacuna es procesada por los Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos, son coordinados por los Departamentos Europeos de Control de Calidad de Medicinas (dentro del sistema de la Farmacopea Europea), y se llevan a cabo reuniones para revisar el trabajo y discutir las dificultades. En Europa no solamente se armonizan los procedimientos de licenciamiento; también los LNCC intervienen en el procedimiento de la liberación de lotes, para productos inmunológicos y derivados de la sangre. Se elaboran guías para que la autoridad de control pruebe y libere los lotes de: DTP, polio, sarampión, fiebre amarilla, hepatitis B (ADNr), hepatitis A, vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b, influenza, productos derivados de sangre, factores de coagulación, albúmina e inmunoglobulinas. La liberación de lotes por la Autoridad de Control solo puede hacerse una vez, si se aprueba, el producto puede ser comercializado en cualquiera de los países miembros.

Copia de las transparencias presentadas se adjuntan como anexo 1.

## **SEGUNDA SESIÓN**

### **Presentación de la base de datos para seguimiento de lotes de vacunas en la Región.**

Ing. Maritza Sixto

En coordinación con SVI/DRV/OPS/HQ se preparó un conjunto de formatos para construir la base de datos uniforme en los LNCC participantes de la red y eventualmente

para todos los LNCC de la Región. Los ficheros están diseñados de tal manera que pueden registrarse los datos relativos a:

- a) las actualizaciones generales sobre países, presentaciones, métodos analíticos, fabricantes y/o titulares, materias primas, laboratorios, productos, tipos de productos y ensayos. Los datos pueden adicionarse, cancelarse o eliminarse.
- b) la liberación de lotes en donde se especifican el nombre genérico, titular, comercial, origen, presentación y número de lote, la evaluación general, de las muestras y de la documentación.

Se dio copia de las distintas ventanas del sistema para que sean revisados por los diferentes laboratorios y hagan comentarios de sus necesidades para poder incorporarlos posteriormente.

### **Animales de laboratorio. CENPALAB**

Dr. Francisco O. González

Ante la intención de convertir a Cuba en una potencia mundial en la Industria Médico Farmacéutica se desarrolla el Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) en un local de aproximadamente 75,000 m<sup>2</sup>, cuyos principales objetivos son la producción de animales en cantidad y calidad (especies, razas, líneas y sublíneas), requeridos por las industrias químico farmacéutica y agropecuaria, así como para producir los alimentos especiales para las 14 especies de animales de laboratorio. Se han diseñado sistemas flexibles y aisladores especiales para producir y mantener animales de calidad microbiológica. Se producen animales libres de gérmenes patógenos requeridos por ciertos laboratorios, también los animales solicitados para evaluar productos biológicos, actividad microbiológica, pruebas diagnósticas y toxicológicas experimentales que reúnan los requisitos de las Buenas Prácticas de Laboratorio. Mediante la planificación de la producción por medio del análisis de los requerimientos de los distintos centros de investigación, es posible surtir oportunamente los pedidos para el año próximo al requerimiento.

### **Control de Calidad de Nuevas Vacunas (Hib).**

El Dr. Elwyn Griffiths, BLG/OMS hizo su presentación sobre las guías existentes y preparadas por OMS para los diferentes aspectos de vacunas y biológicos haciendo particular énfasis en ejemplos recientes como son las vacunas de ADN, uso de líneas celulares, vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b, etc. Se adjuntan copia de las transparencias presentadas como Anexo 2.

## **Validación de métodos *in vitro***

Dr. José Luis Di Fabio

Las pruebas para verificar la potencia de las vacunas de difteria y tétanos pueden ser clasificadas en dos tipos: a) método de desafío y b) antigenicidad (o inmunogenicidad). En el método de desafío, se vacunan grupos de animales con tres diluciones de vacunas y los animales son desafiados con una dosis de toxina indicada para la respuesta deseada: muerte, parálisis, etc. Luego se usa el número de animales protegidos para estimar la potencia utilizando un método de análisis probit o equivalente. Los adsorbentes, adyuvantes, y el tipo de animales afectan las características de las curvas dosis - respuesta (pendiente, ED50) y por lo tanto en estas evaluaciones por líneas paralelas, se debe tener en cuenta la linealidad y el paralelismo que nos dan la validez de los ensayos. La OMS recomienda este tipo de procedimiento, pero, si se establece correlación entre el título de anticuerpo y protección, se autoriza usar métodos serológicos para medir potencia de vacunas que contienen toxoides tetánico y diftérico.

Al medir antigenicidad o inmunogenicidad, se mide *in vivo* la respuesta de anticuerpos neutralizantes generados por inmunización con la vacuna cuestionada. La vacuna pasa la prueba si se inducen por encima de un cierto título de anticuerpos.

Existen técnicas *in vitro* que permiten medir los anticuerpos:

- a) Toxoide diftérico. El principio de neutralización de toxina se retiene en la prueba alternativa con Células Vero, ya que se substituye el efecto letal o dermonecrótico en cobayos por un indicador *in vitro* (efecto citopático) y
- b) Toxoide tetánico: No existe un indicador biológico comparable para la titulación de antitoxina tetánica. La alternativa es algún método serológico, pero estos métodos no necesariamente miden los antígenos neutralizantes.

La propuesta es validar para difteria, la prueba de células VERO y para tétano la prueba ToBI. Para ello se debe plantear primero que es necesario para cada una de ellas y en base a los equipos, reactivos y materiales disponibles en la región hacer la decisión final.

## **La OMS y Vacunas de Calidad**

Dr. Akira Homma

La OMS ha desarrollado y publicado docenas de normas y requerimientos sobre ANC, LNC, BPM, requerimientos mínimos para vacunas, etc. La OPS/OMS apoya la organización e implementación de la Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad, dando prioridad a la armonización de metodología de control de calidad. La OPS apoya la armonización de normas, regulación, requerimientos con Autoridades Nacionales de Control. La 45a. Asamblea Mundial de la Salud (AMS), en 1992 aprobó una resolución sobre la utilización de vacunas de calidad por los programas de inmunización. La 50a. AMS en 1997 renovó esta resolución y reiteró que los países utilicen vacunas y otros biológicos de calidad demostrada; adopten, como parte de las regulaciones nacionales, los requerimientos de la OMS o similares, para garantizar que los productos sean seguros, eficientes y de buena calidad; refuercen la Autoridad Nacional de Control y el Laboratorio Nacional de Control de Calidad.

La OPS/OMS a través del Sistema Regional de Vacunas viene implementando una serie de actividades conducentes a asegurar la calidad de las vacunas utilizadas en la Región:

**Agosto 1991.** Discusión inicial sobre la situación de laboratorios nacionales de control de calidad en la Región, con participación de México, Chile, Brasil, EUA y Canadá.

**Septiembre 1993.** Resolución de mejorar y fortalecer la capacidad de control de calidad en todos los países de la Región por intermedio de la organización de una Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad, I Reunión sobre Vacuna DTP mejorada y Combinada Basada en DTP, OPS/OMS. Washington, DC.

**Agosto 1994.** Primera reunión de Organización y Operacionalización de la Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de vacunas, ISP, Santiago de Chile.

**Marzo 1995.** I Reunión del Comité de Coordinadores de la Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas, LNSP, México, DF.

**Octubre 1995.** II Reunión de la Red de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas, INCQS, Río de Janeiro, Brasil.

**Febrero 1997** Reunión para la preparación de la Guía para el Manual de Calidad en un Laboratorio de Prueba, LNSP, México, DF.

**Junio 1997.** III Reunión de la Red de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas, Hotel Las Praderas La Habana, Cuba.

**Junio 1997** I Reunión de las Autoridades Nacionales de Control, La Habana, Cuba.

La Calidad de las vacunas se asegura con las inspecciones de BPM al Productor de vacunas (proceso de certificación a nivel de la Región), con el registro, evaluación clínica, liberación de lotes, y pruebas de laboratorio a las vacunas mismas y luego con la vigilancia post-mercadeo cuando estas están a nivel del consumidor de vacunas (por ejemplo el PAI).

### **Guía para un Manual del Sistema de Calidad en un Laboratorio de Prueba.**

Dr Akira Homma

**Objetivo del Manual:** sentar las bases del Manual del Sistema de Calidad y facilitar la armonización entre los laboratorios de la Red Regional. Se tomó como reto la preparación de este manual con la participación de todos los laboratorios y que este sirva de base para ser implementado en los mismos LNCC.

Las componentes del manual son:

1. Política de calidad,

2. Objetivos,
3. El marco jurídico del mismo,
4. Los elementos: estructura, personal, áreas de trabajo, equipos e instrumentos, POE, metodologías, material de referencia, reactivos, control de muestras, documentación, bioseguridad, auditorías, referencias, definiciones;
5. La identificación de los documentos de apoyo del sistema de calidad.

El Dr. Akira Homma hizo un resumen sobre la planificación, administración y evaluación de las actividades del Programa Especial para Vacunas e Inmunización. Se refirió también a la manera en que se coordinan las actividades dentro del contexto del PAI y de la investigación y desarrollo de vacunas (SVI/RDV), por medio de la movilización social y el compromiso político de los países miembros de la OPS. Recordó que desde 1991 no se ha registrado un solo caso de poliomielitis en la Región y que el sarampión se ha eliminado a partir del año de 1996. Asimismo, hizo un resumen sobre el estado general de las vacunas en donde se puede observar que hay solamente 8 vacunas de uso general en los programas de inmunización, a pesar de haber más de 20 vacunas nuevas licenciadas. En 1995 había 42 vacunas en fase III, 61 en fase II, 94 en fase I, 173 en los estudios iniciales con modelos animales y 194 aún en investigación básica. Esto requerirá una modernización de los laboratorios para poder enfrentar los desafíos que se presentarán con el control de calidad de estas nuevas vacunas.

### **Elección de las nuevas Autoridades de la Red de Laboratorios y revisión de los Estatutos**

**Cuba:** En virtud de que se ha hecho un buen trabajo, no es momento oportuno para cambiar la presidencia del Comité Técnico Asesor de la Red por tanto se propone ratificar a la Dra. Ofelia Saldate Castañeda, Directora del Laboratorio Nacional de Salud Pública, con el fin de prever los problemas de traslado de la información y planificar el acto de entrega a otro país con tiempo suficiente, evitando retrasos. Apoyaron Chile, Colombia, Brasil (Susana) y Argentina. Desde las primeras reuniones se sugirió que después de Cuba se considerara el ofrecimiento de Venezuela para que sea la próxima sede de la IV Reunión de los países miembros de la Red. Se mantiene el Comité Técnico con los miembros de Brasil, Chile, México y Venezuela. Se exhortó a todos los miembros de la red para que redoblen esfuerzos en el ejercicio sus funciones.

### **Comentarios finales**

El Dr. Jardines Méndez, Viceministro de Docencia e Investigación se mostró muy complacido por la calidad de las intervenciones y subrayó que la voluntad y decisión permitirá movilizar los recursos disponibles para conseguir los objetivos definidos en la concepción de la red, alcanzar las metas trazadas y llegar a la IV Reunión de la Red en Venezuela con un paso más adelante en la operacionalización de las estrategias que permiten el desarrollo y potencialización de las funciones de la red y la plena comunicación entre sus miembros. Por último, expresó: “Este trabajo nos responsabiliza

a todos los integrantes de la red y en nombre del Gobierno Cubano como parte de esta Red, no solo la seguiremos apoyando, sino que continuaremos participando activamente”.

## ANEXO 1

### Patrones biológicos y reactivos de referencia internacional.

Dr. E. Griffiths

#### QUÉ HAY DE DIFERENTE EN LA NECESIDAD DEL CONTROL DE CALIDAD DE LOS BIOLÓGICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN BIOLÓGICA.

- Riesgo de contaminación: Materias primas vivas.
- Variabilidad inherente: De los biológicos, bioensayos e inmunoensayos.
- Necesidad de estandarización: Es una herramienta para el control de calidad de los biológicos y juega un papel vital en facilitar la transferencia de la ciencia del laboratorio hacia la práctica clínica mundial.

#### ESTANDARIZACIÓN BIOLÓGICA

Generalmente no resulta práctico estandarizar métodos para los bioensayos/inmunoensayos de los biológicos por varias razones:

- La distribución de los reactivos, por ejemplo las líneas celulares es difícil de lograr. Clones diferentes de una línea celular pueden resultar en diferentes respuestas de un laboratorio a otro y también tendrían que ser estandarizados.
- Los materiales y el equipamiento no son universalmente idénticos, introduciendo una gran variación de laboratorio a laboratorio.
- Se dispondría de una variedad de métodos de ensayo para un propósito particular.

#### PREPARACIONES DE REFERENCIA BIOLÓGICA INTERNACIONALES DE LA OMS.

##### ESTÁNDARES PRIMARIOS.

- Para permitir una comparación significativa de los datos de los ensayos entre laboratorios y entre procedimientos de ensayos o reactivos, el establecimiento de materiales de referencia biológica son elementos esenciales.
- Por lo tanto es necesario tener en el mundo un estándar común de pureza y actividad biológica definidas, y uno que sea (siempre que sea posible) independiente del ensayo para medir una actividad particular.
- Esto proporciona un medio de garantizar comparabilidad mundial en la designación de la actividad biológica de los productos biológicos o en la medición de la sensibilidad y especificidad de los reactivos diagnósticos biológicos.

#### COMIENZO DE LA ESTANDARIZACIÓN BIOLÓGICA.

- Dificultades para garantizar la efectividad de preparaciones biológicas desde hace más de 100 años-antitoxina diftérica.
- Ehrlich resolvió el problema: un lote de antitoxina de efectividad clínica demostrada fue adoptado como estándar contra el cual se determinó la potencia de otros lotes.
- El Comité de Salud Provisional de la Liga de las Naciones ha visto el desarrollo de estándares para antisueros y productos no inmunológicos.

- 1946-1948 OMS. Comité de Expertos en Estandarización Biológica. Unidad de Biológicos.

#### ESTANDARIZACIÓN BIOLÓGICA: PARTE DE LA CONSTITUCIÓN DE LA OMS.

- 1921-1923 Comité de Salud Provisional de la Liga de las Naciones (Antisueros: desarrollados y distribuidos por el Statens Serum Institute, Copenhagen)
- 1923-1925 Estándares para productos biológicos no inmunológicos, desarrollados por el Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido.
- 1946-1948 Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS. Unidad de Biológicos, Ginebra.

#### CAMBIOS EN EL LABORATORIO INTERNACIONAL DE LA OMS PARA ESTÁNDARES BIOLÓGICOS.

- Statens Serum Institute (SSI) Copenhagen, Dinamarca  
*Ya no mantiene/distribuye materiales de referencia de la OMS.*
- Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control (NIBSC) Potters Bar, UK.  
*Ha mejorado su sistema de mantenimiento y distribución de preparaciones de referencia: ahora está acreditado para esta función: desde abril de 1997 mantiene y distribuye materiales del SSI.*
- Laboratorio Veterinario Central.  
*También puede transferir su actividad en estándares al NIBSC.*

#### ESTÁNDARES INTERNACIONALES DE LA OMS.

- Materiales de Referencia Primarios.
- Usados para la calibración mediante ensayos comparativos de los materiales de referencia nacionales, regionales (por ejemplo, Farmacopea Europea).
- Formalmente establecidos por el Comité de Estandarización Biológica de la OMS.
- Distribuidos mundialmente
- Larga estabilidad
- Estándares para el trabajo de investigación y desarrollo.

#### ARMONIZACIÓN GLOBAL: USP/EP/OMS

##### **Nuevo estándar internacional para endotoxina**

##### ***Primer estándar internacional (1987) para ensayos de gelación de Limulus***

Mayor utilización de ensayos LAL fotométricos para endotoxinas-necesidad de un estándar internacional que pudiera ser usado para calibrar todos los ensayos.

##### ***Segundo Estándar Internacional (1996) para todos los ensayos.***

Preparado a partir del mismo lote de endotoxina utilizado para el estándar USP/FDA. Estándar de la Farmacopea Europea (EP).

***Calibrado en el mismo estudio utilizando los estándares de la USP, EP y Farmacopea Japonesa.*** Una unidad internacional=1 unidad de endotoxina.

***Se evita la necesidad de hacer la conversión de uno a otro.***

*Se discontinua el primer estándar internacional.*

**COLABORACIÓN CON OTRAS AGENCIAS PARA DESARROLLAR ESTÁNDARES BIOLÓGICOS DE TRABAJO.**

- Es esencial que las agencias nacionales/internacionales que emiten estándares biológicos coordinen sus actividades con el Programa de Estandarización de la OMS.
- Los estándares regionales deben ser calibrados (siempre que sea posible) contra los estándares internacionales de la OMS.
- Los estándares de EP son estándares regionales (de trabajo). En algunos casos se han coordinado estudios colaborativos OMS/EP.
- El Programa de Estandarización Biológica/OMS coopera estrechamente con otras agencias internacionales para garantizar la armonización.

**PROBLEMA CON EL ESTÁNDAR DIFTÉRICO DE LA FARMACOPEA EUROPEA (EP)**

- El estándar diftérico de la EP perdió potencia.
- Medidas provisionales (interim). La OMS entregó a la EP un gran número de ampollas del estándar internacional.
- Un nuevo estándar internacional de difteria será desarrollado en colaboración con la EP y el Estándar EP (comparten el estudio colaborativo).

**SUPOSICIONES BASICAS:**

- Las respuestas producidas por estándares y preparaciones de ensayo son producidas por diferentes concentraciones del mismo constituyente activo.  
**Igual contra Igual:**
- Dosis Respuesta - Líneas paralelas; estadísticamente válidos.
- La actividad conocida del estándar (unidades), puede calcular la potencia relativa del material de ensayo.

**PROBLEMAS CON LOS BIOENSAYOS:**

(Especialmente en los ensayos *in vivo*)

- Pobre reproducibilidad tanto intra como inter ensayos.
- Necesidad de procedimientos estadísticos rigurosos para el diseño de ensayos y el análisis de datos.
- Dirigido a minimizar errores y a dar un estimado cuantitativo de los mismos así como proporcionar ensayos de paralelismo, linealidad, etc.

**NATURALEZA COMPARATIVA DE LOS BIOENSAYOS**

- Preparación de ensayo - con actividad desconocida
- Comparar con la preparación estándar con un nivel conocido (asignado) o unidades de actividad.
- Standard Internacional - Unidades Internacionales

## ESTUDIOS COLABORATIVOS INTERNACIONALES

- Deben ser llevados a cabo antes de que cualquier candidato a material de referencia sea considerado para su establecimiento como un Standard Internacional por la OMS/ECBS (Comité de Expertos de Estandarización Biológica).
- Un estudio colaborativo de la OMS debe incluir un amplio rango de Laboratorios y metodologías de ensayo para determinar si diferentes tipos de ensayos miden las mismas o diferentes propiedades de los materiales candidatos propuestos.
- La comprobación del grado de reducción de variabilidad entre laboratorios y entre métodos mediante la introducción de los materiales de referencia propuestos, es esencial.

## LOS BIOENSAYOS SON ESENCIALES CUANDO LA PREPARACION NO PUEDE SER ADECUADAMENTE CARACTERIZADA POR METODOS FISICOS Y QUIMICOS

Qué pasa con los productos biotecnológicos recombinantes derivados de macromoléculas?

- Altamente purificados.
- Bien caracterizados con el empleo de: rango de técnicas cromatográficas, espectrometría de masa, Resonancia Magnética Nuclear y Dicroísmo Circular.

## LAS PROTEINAS TERAPEUTICAS (PROFILACTICAS) NO SON SIMPLES CADENAS DE AMINOACIDOS

- Estructuras complejas: secundaria, terciaria y cuaternaria
- Glicosilación
- Muchos fenómenos químicos y bioquímicos influyen en la integridad estructural durante la producción.
- Intima relación entre la modificación de la estructura de la proteína y la actividad biológica.

## ENSAYOS BIOLÓGICOS, CUÁL USAR?

- Cambios de una macromolécula biológica que altera la actividad en un ensayo puede no afectar a otro ensayo. Por ejemplo para la IL-4 el cambio Tyr 124→Asp (Estimula la actividad antitumoral de los linfocitos B y T) se une al receptor con afinidad idéntica como la original, pero tiene poca o ninguna actividad biológica.

## OMS. VISIÓN GLOBAL DE LOS ASPECTOS RELATIVOS A LOS BIOLÓGICOS.

- Desarrollo y establecimiento de preparaciones de referencias biológicas internacionales.
- Armonización internacional de guías para la producción y control de biológicos específicos.
- Trabajo llevado a cabo por:
  - Unidad de biológicos
  - Comité de expertos en estandarización biológica (SBS).
  - Laboratorios internacionales de la OMS para estándares biológicos

## BIOLÓGICOS (DEFINICIÓN)

- Clase de sustancias usadas en medicina.
- Derivada de fuentes biológicas: extractos crudos, semipurificados o fracciones purificadas de tejidos microbianos, animales o humanos.
- Producidos por procesos biológicos: tradicionales, DNA recombinantes o alta tecnología.
- Para el diagnóstico tratamiento o prevención de enfermedades.
- Sustancias con estructura molecular compleja cuya pureza, identidad o actividad biológica no pueden ser adecuadamente caracterizadas por criterios físico-químicos solamente y que requiere de alguna forma de bioensayo o inmunoensayo para garantizar su actividad apropiada.

#### PRODUCCIÓN DE ESTÁNDARES BIOLÓGICOS INTERNACIONALES DE LA OMS.

- Los estándares de la OMS son fabricados bajo condiciones estrictas como preparaciones liofilizadas diseñadas para mantenerse biológicamente estable durante décadas.
- El estándar internacional debe consistir de un solo lote de envase: el material contenido en todas las ampollas del lote debe ser idéntico en cuanto a su composición, cantidad, actividad y estabilidad. Precisión máxima en el llenado.
- Las ampollas selladas al calor son preferidas a los viales tapados con tapón de goma: al no haber virtualmente intercambio de gases y humedad con la atmósfera, la estabilidad a largo plazo de los materiales biológicos es mucho mayor.

Guías de la OMS para la preparación, caracterización y establecimiento de preparaciones de referencia internacionales y otras para sustancias biológicas (OMS, TRS No.800 Anexo 4)

#### PODEMOS LIBRARNOS DE LOS BIOENSAYOS? PODEMOS CUANTIFICAR LA ACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS RECOMBINANTES POR MASA? PODEMOS LIBRARNOS DE LOS BIOENSAYOS COMO ESPECIFICACIONES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES?

- Para la liberación de lotes de moléculas simples, relativamente pequeñas probablemente sí: por ejemplo: insulina, somatropina.
- Mientras más completa sea la proteína, especialmente si es glicosilada, menos completa es la información suministrada por los datos físico-químicos, y los bioensayos son necesarios.

#### MATERIALES DE REFERENCIA PARA CITOQUINAS.

- Un campo de rápido desarrollo.
- Necesidad de una medida de estandarización antes que se establezca un estándar internacional.
- Considerado vital puesto que el estudio de estos productos se mueve del laboratorio a los ensayos clínicos.
- Nuevo: Reactivos de referencia provisionales.

#### CITOQUINAS-REACTIVOS DE REFERENCIA PROVISIONALES:

- Interleukina- 5, Interleukina- 7, Interleukina- 9, Interleukina- 11, Interleukina- 12, Interleukina- 13, Interleukina- 15
- Factor Inhibidor de Leucemia, Oncostatín M, Factor -  $\beta$  de Necrosis Tumoral.
- Factor de Crecimiento Nervioso

#### ESTÁNDAR INTERNACIONAL INUSUAL

Primer estándar internacional para el análisis molecular (MAPREC) del poliovirus tipo 3 (SABIN)

- Usado como referencia para determinar si un lote de poliovirus monovalente tipo 3 pasa o falla el ensayo de MAPREC
- Usado para calibrar los ensayos MAPREC
- Usado para valorar la consistencia molecular en la producción de la vacuna contra la poliomielitis

**ANEXO 2**  
**Control de Calidad de Nuevas Vacunas**  
**Dr. E. Griffiths**

***Guías de la OMS para el aseguramiento de la Calidad de las Vacunas AND***  
(CEBS, 1996, en Prensa)

La OMS reconoce la importancia de ofrecer ayuda a las ANC acorde con el desarrollo de las vacunas de ADN. Para cubrir algunos problemas relacionados con la potencia y seguridad se puede mencionar lo siguiente:

- posible integración del ADN inyectado en el cromosoma del huésped, originando mutagénesis insercional.
- expresión a largo plazo de antígenos foráneos originando inmunopatogénesis indeseable.
- anticuerpos anti ADN.
- inclusión de genes que codifiquen citocinas que agreguen riesgos.

***ADN residual en productos derivados de líneas celulares continuas***

- Hace 10 años un grupo de expertos de la OMS sugirió que la dosis de 100 pg o menor para seres humanos no representaban riesgo.
- el problema no parece ser el ADN *per se*, sino las secuencias específicas de ADN que codifican los oncogenes activados.
- la re-evaluación con base en el conocimiento actual el ADN debe considerarse como contaminante celular y no como factor de riesgo significativo.
- la recomendación subió el nivel a 10 ng de ADN residual de líneas celulares continuas por dosis, es aceptado en la actualidad.
- como lo era anteriormente, la validación es importante, pero no se requiere hacer las pruebas lote por lote.

***Requisitos de la OMS para el uso de células animales como sustratos in vitro para la producción de biológicos*** (CEBS, 1996, en Prensa)

- Refleja considerable consulta internacional,
- Cubre células primarias, diploides y continuas, utilizadas para la producción de vacunas antivirales y otros biológicos inclusive productos ADN recombinante,
- Estimula el movimiento de células primarias a sustratos de células los cuales pueden ser generados de células de bancos bien caracterizadas,
- Mayor partida de requisitos de la OMS previos sobre ADN residual en productos de líneas continuas de células,
- Relajamiento de la cariología/tumorigenicidad requerida para las líneas establecidas de células diploides (MRC-5; WI-38).

***Prueba de toxicidad anormal*** (Prueba de Inocuidad)

- No está incluida en las guías para las vacunas antipertussis acelular en virtud de que las vacunas ya fueron probadas en animales en alguna fase.

- Retenida en los requisitos actualizados para la vacuna conjugada Hib en la cual no se han incluido pruebas en animales.

***Vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae tipo b* (proyectado 1997)***

- Prueba de inmunogenicidad en ratón. Para consistencia: base lote a lote.
- En reciente consulta de la OMS en Bruselas (abril 1997) se recomendó su exclusión de la publicación y se recomendó enfocar en otros indicadores físico-químicos mas detallados de consistencia para la liberación de lotes.

***Perspectiva global***

- Introducción de las vacunas conjugadas de Hib en los países en vías de desarrollo. necesidad de ANC/LNCC para conocer lo esencial de la producción y control de estas vacunas.
- Los requisitos deben estar actualizados.
- Nuevos productores de vacunas conjugadas en países en vías de desarrollo.
- Vacunas combinadas Hib-conjugada con DTP. Hib-conjugado con DTP producido localmente.

***Existen pruebas/recomendaciones que podrían ser removidas o revisadas?***

- Inocuidad/toxicidad anormal.
- Inmunogenicidad en seres humanos. Son relevantes las recomendaciones vigentes? Protección. Reducción de acarreador.

***Combinación del Hib-conjugado con DTP***

- Complejidad agregada
- Otros componentes de la vacuna comprometen la eficacia del Hib ?
- Son todavía válidas las especificaciones para el conjugado Hib ?
- Necesitamos pruebas complementarias? En que fase deben realizarse esas pruebas?
- Cuál es la interferencia potencial entre antígenos de los ensayos de potencia que puede no ser de relevancia clínica?
- Problemas con los adyuvantes
- Estabilidad
- Necesidad de materiales y vacunas de referencia/estándares

***Vacuna conjugada Hib***

- Ciertos lotes de vacuna que han reunido todos los criterios establecidos para liberación, fallaron para producir la respuesta inmune esperada en infantes.
- Los cambios no intencionados o no detectados en la vacuna durante el stress de su producción necesitan una vigilancia post-comercialización
- Existen nuevas estrategias o pruebas para asegurar que las características relevantes de la vacuna son controladas apropiadamente?
- Hemos identificado las características relevantes?

***Los estudios de inmunogenicidad en ratones, combinados con otras pruebas, tomados como indicador no prueban la eficacia en seres humanos***

- Consistencia de la producción, mas la demostración de que el producto no difiere de los lotes que han mostrado ser seguros y adecuadamente inmunogénicos y protectores en los estudios clínicos importantes en la evaluación y en la liberación lote a lote.
- Estamos buscando los parámetros importantes para medir la eficacia protectora?
- Estamos buscando todos los parámetros relevantes?

***Requisitos de la OMS para las vacunas conjugadas contra Haemophilus tipo b***

Series de Informes Técnicos N° 814, 1991. Se desarrolló siguiendo la Consulta Informal en Ginebra, 1989. Se toma en consideración:

- Las diferencias en la composición de la vacuna y diferencias en los métodos de producción.
- No se mide directamente la potencia la cual puede garantizar la inmunidad protectora en la población blanco.

***Vacunas acelulares contra B. pertussis***

- Prueba de potencia/inmunogenicidad.
- Prueba modificada de protección (intracerebral en ratón, Japón)
- Inmunogenicidad de cada uno de los componentes que supuestamente contribuyen a la eficacia de la vacuna probada en comparación con la vacuna homóloga de referencia.
- Apéndice. “la inmunogenicidad de un lote de vacuna medida por este enfoque no es un índice de eficacia clínica, mas bien es una manera de mostrar que los lotes manufacturados nuevos tienen una inmunogenicidad equivalente a lotes clínicamente eficaces cuando son probados en ensayos estandarizados en ratones”.

***Guía para la producción y control del componente acelular de pertussis para vacunas monovalentes o combinadas*** (CEBS, 1996, en prensa)

- Guías, no requisitos,
- Falta de consenso acerca de la composición antigénica,
- Correlación inequívoca de protección inmunológica,
- No hay modelo animal aceptado generalmente y validado para predecir la eficacia clínica,
- Necesidad de continuas investigaciones para identificar marcadores de protección,
- Monitoreo post-comercialización para medir seguridad y efectividad,
- Necesidad de guías, pero necesidad de flexibilidad para permitir desarrollo futuro de metodología de ensayos,
- Asegurar la consistencia en la seguridad y la eficacia de las vacunas, siempre reconocidas como elementos esenciales para el programa efectivo de vacunación,
- Métodos apropiados de laboratorio para caracterizar una vacuna con respecto a sus componentes, seguridad y pre-requisitos de potencia para uso clínico rutinario,
- Pruebas para ser realizadas durante el desarrollo,
- Pruebas realizadas en la rutina.

***Control de Calidad de Nuevas Vacunas - Tópicos de actualidad***

- Estandarización y control de vacunas acelulares contra *B. pertussis*.

- Actualización de los requisitos para las vacunas conjugadas de Hib.
- Requisitos para los substratos celulares usados para producción de biológicos.
- Guías para asegurar la calidad de las vacunas ADN.
- Problemas BSE/CJD.

### ***Requisitos y Guías de la OMS***

El siguiente esquema es seguido para su desarrollo:

- Desarrollo/actualización siguiendo consulta informal de expertos,
- El borrador se envió a los países para comentarios,
- Recopilación de comentarios,
- El borrador y los comentarios y sugerencias son enviados al Comité de Expertos en estandarización de Biológicos,
- Publicación en la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

### ***Ciencia y Asesoría en la Naturaleza***

- Partes del texto impreso en tipo normal escrito en estilo de requisitos de manera que si la ANC lo desea pueden ser adoptados como están como la base de las regulaciones nacionales.
- Partes impresas en tipo menudo representan comentarios y recomendaciones para orientación

### ***El Programa de Biológicos***

- Textos para guía de las ANC sobre producción y control de biológicos específicos.
- “Requisitos” y “Guías” adoptadas por muchas ANC como base de los requisitos nacionales.
- usados como base para decidir aceptación de biológicos, facilitando el intercambio entre países v.gr.: compra de vacunas por las agencias de ONU.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. Informe Anual del Comité de Expertos sobre Estandarización de Biológicos.
- establecimiento de materiales de referencia para sustancias biológicas profilácticas, terapéuticas y para diagnóstico.
- desarrolla guías y requisitos sobre producción y control de biológicos específicos para guía de las ANC.

***Perspectiva Global*** Promover la armonización internacional de los requisitos para medicamentos biológicos. En este marco, el papel de la OMS es la visión global de los problemas en el campo de los biológicos

- revisa el desarrollo en el campo de las sustancias biológicas usadas en medicina y recomienda los procedimientos para asegurar su calidad, seguridad y eficacia
- el trabajo se realiza en conjunto entre la Unidad de Biológicos y el Comité de Expertos sobre Estandarización de Biológicos
- Laboratorios Internacionales de la OMS para Estándares de Biológicos

***Biológicos.*** Posición de la OMS

- La clase de medicamentos denominados biológicos ofrecen enormes beneficios a la salud pública del hombre.
- Debido a la variabilidad inherente, presentan problemas particulares respecto a su seguridad y eficacia.
- Importante crecimiento observado en el campo, tanto en número y complejidad.
- La ciencia y el comercio de los biológicos son realmente internacionales y también lo son las preguntas que originan en relación con la salud pública.