



INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

EVALUACIÓN PROTOCOLO RESUMEN DE PRODUCCIÓN Y CONTROL PARA LA LIBERACIÓN DE LOTE

Farmacéuticas:

Ana Agatón

Andreina Palacios

Contenido

- Introducción
- Liberación de Lotes de Vacunas
- Proceso de liberación de Lotes en Venezuela
- Protocolo resumen de producción y control recomendado por la OMS para la vacuna contra el rotavirus
- Evaluación del protocolo resumen de producción y control enviado por GSK a Venezuela.

● INTRODUCCIÓN

Los productos biológicos
Las Vacunas

≠

Los
medicamentos

La naturaleza biológica
Las materias primas utilizadas
Los métodos biológicos en los controles de calidad



Su fabricación
Control
Reglamentación
Exijan conocimientos y procedimientos especiales

● INTRODUCCIÓN

Las vacunas tienen la particularidad de:

- Generalmente se administran a grandes grupos de personas sanas
- Mayormente lactantes y/o niños
- Programas nacionales de inmunización
- La inocuidad y la calidad revisten la mayor importancia.



● INTRODUCCIÓN

Riesgos potenciales y teóricos inherentes al uso de las vacunas

- Presencia de agentes adventicios en el material de partida
- Introducidos durante la fabricación
- Las vacunas vivas, la presencia de organismos virulentos por reversiones del virus vacunal
- Existir un riesgo para la comunidad en conjunto y para las personas vacunadas.



● INTRODUCCIÓN

Reglamentación

La variabilidad
intrínseca

La OMS ha determinado
que un sistema eficaz
de reglamentación
de vacunas debe
realizar seis
funciones de control
indispensables:

Sus procesos
de fabricación

La naturaleza biológica
de sus materiales
de partida

Sus métodos
de ensayo

● INTRODUCCIÓN

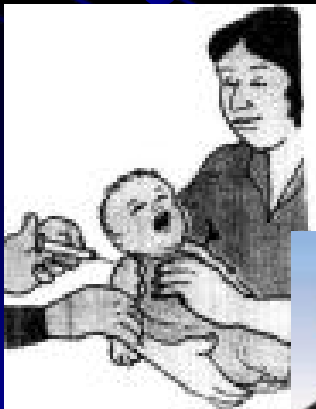
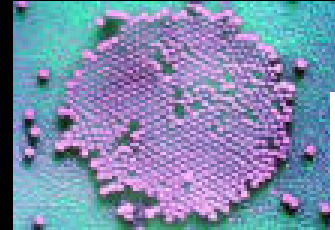
Funciones básicas de la ARM para vacunas

Procedencia de la vacuna	Licencia	Vigilancia	Liberación de lotes	Acceso a laboratorios	Inspección de PAF	Autorización de ensayos Clínicos
Organismo de Naciones Unidas	✓	✓				
Adquisición (Vacunas importadas)	✓	✓	✓	✓		
Producción	✓	✓	✓	✓	✓	✓

LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS

...“ Hace mas de 25 años

- Producción a gran escala de la vacuna antipoliomielítica inactivada
- Fue acogido con entusiasmo
- La distribución de un lote de vacuna que contenía virus poliomielítico vivo no detectado
- Severa lección que impuso cambios en las normas para la inspección de la calidad de esta vacuna



- Inicio un nuevo modo de concebir la inspección de calidad de los productos biológico
- Se incluyeron rigurosas pruebas comprendidas en las normas sobre consistencia de preaparición
- Imponían la necesidad de que los servicios nacionales de inspección expidieran la licencia oficial de circulación de cada lote
- Llego a ser la pauta seguida con cada nueva vacuna...”

Liberación de lotes de vacunas

¿Porque liberar lote a lote?

Los medicamentos biológicos, como las vacunas, son moléculas complejas

No pueden definirse químicamente

La variabilidad inherente de los sistemas biológicos

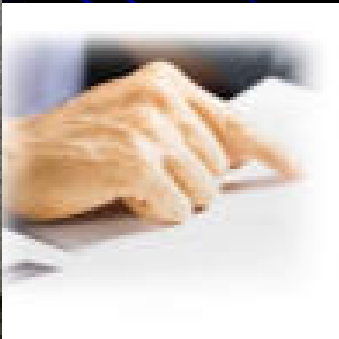
Cada tanda de producción de un producto biológico puede considerarse única

Estos productos están sujetos a verificación exhaustiva por las autoridades nacionales reguladoras sobre la base de lote por lote.

Libерación de lotes de vacunas

Definición:

- La LDL es el proceso de evaluación de la ARM de cada lote individual de un producto biológico autorizado antes de aprobar su liberación para el uso o su liberación al mercado
- Este proceso se lleva a cabo para las vacunas y otros medicamentos biológicos en la mayoría de los países
- La liberación incluye la revisión por la autoridad nacional reguladora de los datos de producción del fabricante y los resultados de la prueba de control de calidad
- Puede o no incluir pruebas de laboratorio por parte del laboratorio nacional de control



Liberación de lotes de vacunas

¿Qué es un Protocolo resumen de producción y control?

**Documento que resume todos los pasos de fabricación
Resultados de las pruebas de un lote de vacuna
Certificado y firmado por la persona responsable
de la empresa fabricante.**

Una vez autorizados, los productos biológicos son liberados por la ARM lote por lote, sobre la base de:

- **La revisión del protocolo resumido aprobado**
- **Los pasos de fabricación**
- **Los resultados de los análisis en el proceso total de fabricación y de control**
- **No solo sobre los resultados de los controles de calidad para liberación del producto final**

Liberación de lotes de vacunas

Consideraciones Generales



- Países productores de vacunas, la ARM se encarga de la liberación de cada lote de vacuna basada en los resultados del fabricante y en su revisión y análisis según las condiciones de la licencia.
- Países importadores de vacunas se recomienda que una condición de la licencia sea que el producto haya sido autorizado y el lote liberado por las autoridades reguladoras del país de origen.



Libерación de lotes de vacunas

Consideraciones Generales

- Durante la revisión de los protocolos resumidos, el personal de la ARM necesitará tener acceso a otros documentos para mantenerse actualizado con toda la información sobre cada producto específico de vacuna.

- ✓ El expediente de concesión de la licencia
- ✓ Las actualizaciones/renovaciones de la licencia
- ✓ Las variaciones aprobadas a la licencia

Verificar que lo indicado en PRPC corresponda con lo aprobado en la licencia

Vinculados con calidad de la vacuna deben comunicarse al personal a cargo de la LDL para determinar si un control más minucioso de los nuevos lotes de vacuna permitirían identificar potenciales problemas.

- ✓ Los informes de efectos adversos

- ✓ Los informes de inspección

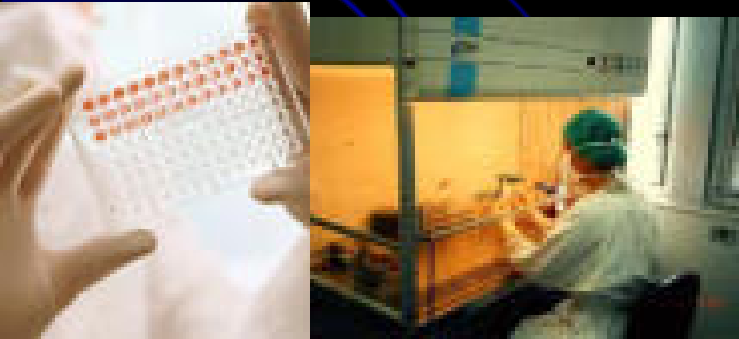
Identificarían los problemas en el establecimiento del productor, que pueden afectar a la calidad de las vacunas y conducir a una evaluación más detallada de cierto(s) lote(s) de vacuna

Liberación de lotes de vacunas

Consideraciones Generales

La ARM debe evaluar:

- Resultados de los controles del fabricante para todos los lotes presentados para su liberación
- Determinar cualquier cambio o tendencias en la fabricación
- Las pruebas durante el proceso o los resultados de la prueba de liberación de control de calidad con el transcurso del tiempo.



Liberación de lotes de vacunas



Consideraciones Generales

Para un país que importa las vacunas y que libera los lotes sobre la base del protocolo resumido, el análisis será principalmente:

- Evaluación de las tendencias en los datos del fabricante con el transcurso del tiempo para los productos individuales
- Comparación entre los datos del fabricante y los de la ANR del país de origen, si el certificado de liberación aporta detalles sobre los resultados de la prueba
- Cualquier cambio significativo en la calidad debe evaluarse y tratarse con el fabricante
- Con la ANR del país de origen para determinar la posible repercusión sobre la inocuidad y la eficacia de la vacuna
- Las investigaciones sobre tales cambios deben determinar si se ha realizado algún cambio en las materias primas, los métodos de producción o los controles.



Liberación de lotes de vacunas



Consideraciones Generales

- Antes de que pueda identificarse cualquier tendencia se requerirá un número suficiente de lotes de cada vacuna.
- Para los análisis que emplean vacunas de referencia, los valores de la vacuna de referencia mostrarán la uniformidad del método de la prueba del fabricante
- Los resultados del lote de vacuna individual mostrarán la uniformidad de la fabricación.



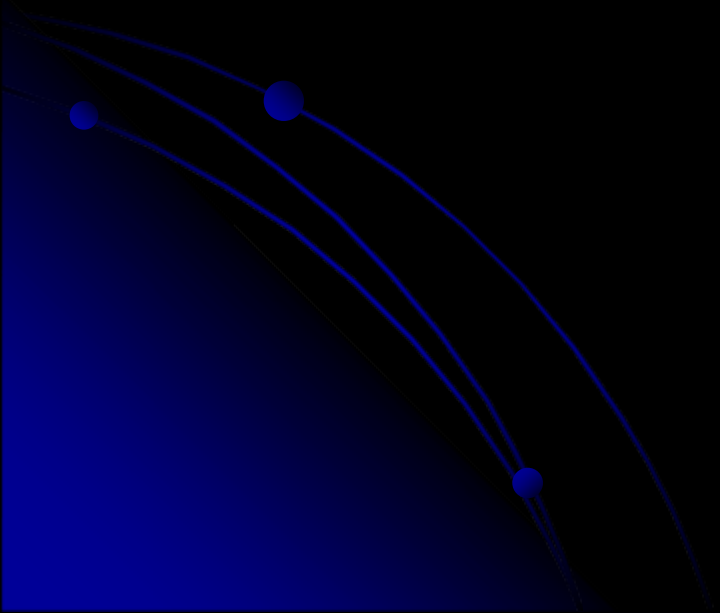
Liberación de lotes de vacunas



Consideraciones Generales

- Generalmente, sólo se siguen uno o dos parámetros; siempre se incluye la potencia
- Los datos pueden ser representados gráficamente mostrando la media y 2 ó 3 puntos de la desviación estándar de esa media como líneas en el gráfico
- Esto posibilita que la uniformidad y las tendencias puedan vigilarse con facilidad visualmente
- El análisis por computación también podría hacerse si se dispone del mismo o pueden elaborarse los programas apropiados
- El procedimiento de análisis debe estar documentado, con precisiones sobre el curso de acción por seguirse si ocurren tendencias o desviaciones inesperadas
- Consistencia Rotarix

Proceso de liberación de Lotes en Venezuela



Liberación de lotes de vacunas

¿En Venezuela quien es el encargado de realizar la liberación de lotes?

**GERENCIA SECTORIAL
DE REGISTRO Y CONTROL**

```
graph TD; A[GERENCIA SECTORIAL DE REGISTRO Y CONTROL] --> B[DIV. CONTROL MED. Y COSMET.]; A --> C[DIV. CONTROL NAC. PRODUCTOS BIOLOGICOS]; A --> D[DIV. CONTROL ALIMENTOS];
```

**DIV. CONTROL
MED. Y COSMET.**

**DIV. CONTROL
NAC. PRODUCTOS
BIOLOGICOS**

**DIV. CONTROL
ALIMENTOS**

PROCESO DE LIBERACIÓN EN VENEZUELA



PROCESO DE LIBERACIÓN EN VENEZUELA



Analista (Documentación)



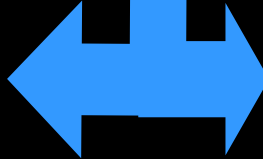
5 días hábiles



Respuesta



Conforme



No conforme



Emite Certificado de
Liberación





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°: PB-LLI-06/XXX

Fecha: DD/MM/AAAA

**AUTORIZACION PARA LA LIBERACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
IMPORTADOS**

El o los lotes indicado(s) en el presente certificado, correspondiente(s) al producto biológico **VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTARIX) POLVO LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN DE ADMINISTRACIÓN ORAL, P.B. 1.083**, elaborado por **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS**, en **Rixensart-Bélgica**, representado por **GLAXOSMITHKLINE VENEZUELA C.A.**, cumple(n) con todos los requisitos nacionales y con lo estipulado en las Normas Generales para Sustancias Biológicas de la Organización Mundial de la Salud "OMS" Serie de Informes Técnicos N° 878, 1998, anexo 1: Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals, N° 927, 2005, anexo 4: Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals (addendum 2003).

Este certificado se basa como mínimo en la evaluación de documentación técnico-científica.

Lote N°	N° de Dosis	Fecha de expiración
XXXXXXXXXXXX	Xxxxx dosis	MM/ AAAA

Dra. María Teresa Ibarz
División Control Nacional
Productos Biológicos

MP/AP

F-RCPB-008:PBI
Enero 2006

"1805 -2005 Bicentenario del Juramento del Libertador Simón Bolívar en el Monte Sacro"

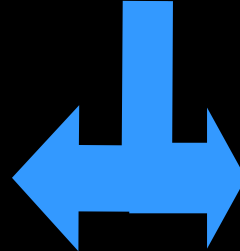
PROCESO DE LIBERACIÓN EN VENEZUELA



Analista (muestras)



Ensayos analíticos



Conforme

No conforme



Emite Certificado de
análisis



Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria, detrás del Hospital Clínico Universitario, Caracas - Venezuela
Tel.: 0212-6623760 / 0212-6932863 Fax: 0212-6932863

República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD

Gerencia Sectorial de Registro y Control
División de Control Nacional de Productos Biológicos

Página 1 de 1

Departamento: Control de Vacunas y Recombinantes

INFORME DE ENSAYO
Nº PB-PAI-06/XXX

Número de Acta /Orden de envío: N/I

Fecha: 14/03/2006

Registro:

Control: X

Especial:

Nombre del Producto: Rotarix, Vacuna contra rotavirus

Nº Registro Sanitario: P.B.1.083

Lote Nº: XXXXXXXXXXXXXXX

Remitente: GlaxoSmithKline Venezuela, C.A.

Dirección: Calle Luis Camoens, Nº115-117 Urb.
La Trinidad, Caracas 1080

Lugar y Fecha de la Captación de la Muestra: N/A

Plan de Muestreo: N/A

Fecha de recepción: 07/03/2006

Fabricante: GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.

Representante: GlaxoSmithKline Venezuela, C.A.

Patrocinante: Dra. Iraida Carroz

Forma: Polvo liofilizado para reconstituir en suspensión oral.

Envase: Liofilizado: vial de vidrio incoloro, con tapón de goma, precinto metálico de color azul, y tapa flip off color rosado. Diluyente: jeringa prellenada de vidrio incoloro, con tapón de goma en un extremo y émbolo plástico. Dispositivo de transferencia plástico color púrpura.

Etiqueta: Original (idioma: Español)

Contenido Declarado: 1 dosis (1ml/dosis)

Fecha de Elaboración: Octubre 2004

Fecha de Expiración: Septiembre 2006

Ensayo(s) Solicitado(s): Análisis correspondientes.

Fecha de Inicio del Ensayo: 07/03/2006

RESULTADOS

Aspecto del Envase primario: Liofilizado: vial de vidrio incoloro, con tapón de goma, precinto metálico de color azul, y tapa flip off color rosado. Diluyente: jeringa prellenada de vidrio incoloro, con tapón de goma en un extremo y émbolo plástico.

Aspecto del Envase Secundario: *Dispositivo de transferencia plástico color púrpura contenido en bolsa plástica con capacidad para 25 dispositivos; Vial con el liofilizado esta contenido en caja de cartón con capacidad para 25 viales; Jeringa con el diluyente en base plástica sellada con capacidad para 5 jeringas; Prospectos incluidos, todo ello contenido en caja de cartón.

Aspecto del Contenido: **

Color: **

Nombre y Método del Ensayo	Especificación	Resultado
** Inspección visual (Método directo)	<u>Liofilizado</u> : Polvo compacto color blanco. <u>Diluyente</u> : <u>Antes de agitar</u> : sobrenadante incoloro ligeramente viscoso y precipitado color blanco. <u>Después de agitar</u> : suspensión homogénea de color blanco. <u>Producto reconstituido</u> : suspensión homogénea de color blanco.	Conforme
Identidad (Método GSK, SOP QCV178 v.4.0)	Positivo	Conforme
Determinación de concentración viral (Método GSK, SOP QCV178 v.4.0)	$\geq 10^{6.2}$ DICC ₅₀ /dosis	$10^{5.78}$ DICC ₅₀ /dosis Conforme

Observaciones: * El empaque en el que se incluyen los dispositivos de transferencia pierde su integridad y esterilidad una vez abierto quedando expuestos a posible contaminación el resto de los dispositivos que no han sido utilizados.

Nº de Ensayos: Cualitativos: 144

Cuantitativos: 266

Libro F-PERC-005: PAI Nº 3

Nº de Página: 03

Autorizado por: Jefe de División Dra. María Teresa Ibarz de Hernández

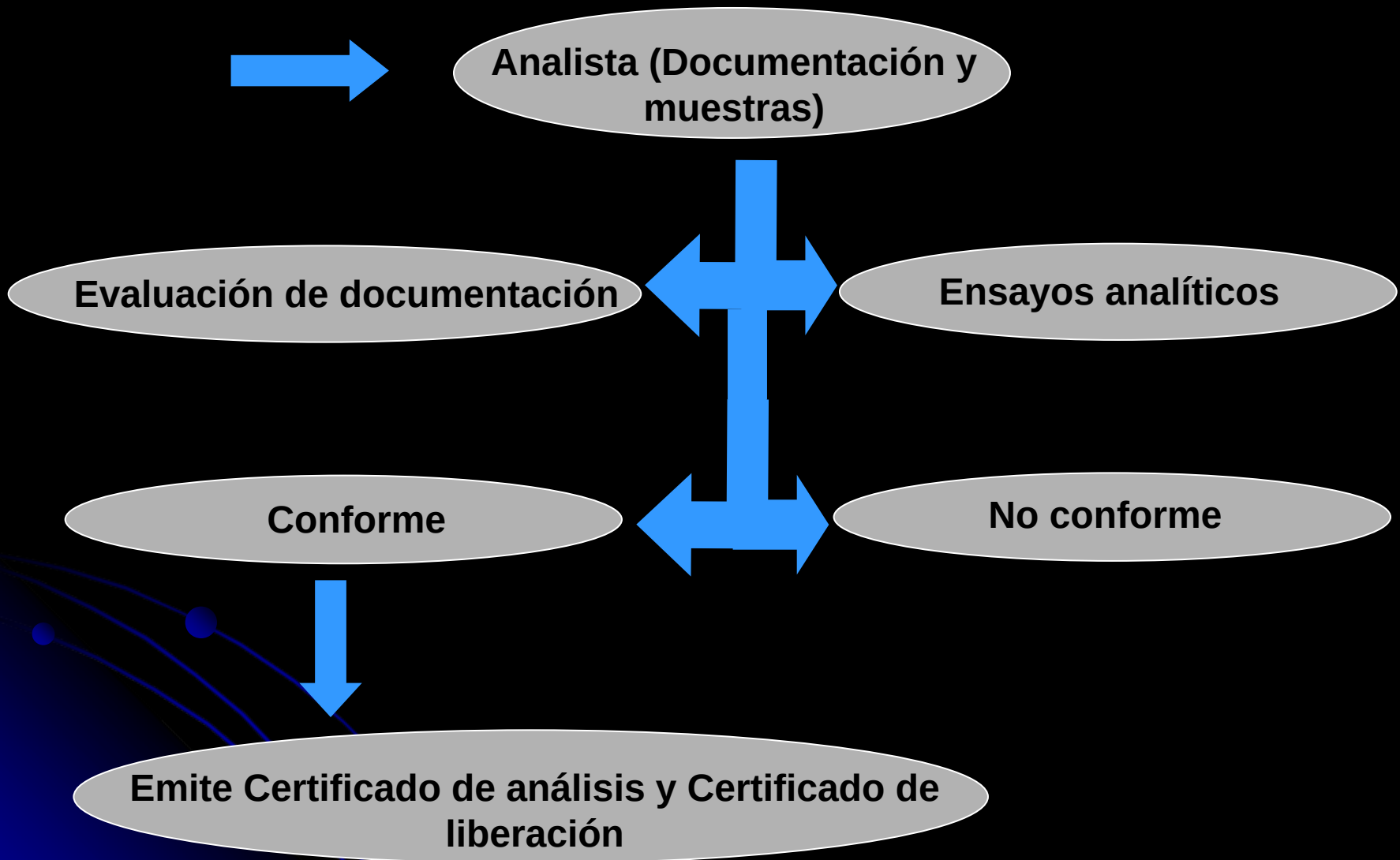
Fecha de emisión:

Nota 1: Este Informe sólo puede ser reproducido en forma total y con la aprobación del Presidente del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Nota 2: Los resultados sólo concierne(n) a la(s) muestra(s) ensayada(s).

F-PERC-005
Diciembre 2004

Jefe Departamento/Analista:

PROCESO DE LIBERACIÓN EN VENEZUELA



PROTOCOLO RESUMEN DE
PRODUCCIÓN Y CONTROL
RECOMENDADO POR LA OMS
PARA LA VACUNA CONTRA EL
ROTAVIRUS

Liberación de lotes de vacunas

Bibliografía

- **Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica** Departamento de vacunas y productos biológicos Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1999
- **Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios** Organización Mundial de la Salud. Vacunas y Productos Biológicos. *Impreso en abril 2003 (Versión inglesa impreso en abril 2001)*
- **Serie de informe técnico 673** Anexo 3: Examen de pruebas practicadas en vacunas víricas, informe de un grupo de consultores, Ginebra, 17 a 19 noviembre de 1980.
- OMS 1982 WHO. Expert Committee on Biological Standardization at World Health Organization Technical Report Series



Las Playas de Venezuela



Abarcan 4.006 kilómetros a todo lo largo de la franja norte de Venezuela que contempla el Mar Caribe. De estos kilómetros de costa, 1.700 son playas arenosas, de templadas y cristalinas aguas y con radiante sol tropical durante todo el año. El "paraíso en la Tierra", como lo dijera Cristóbal Colón, en su descubrimiento.

EVALUACION DE PROTOCOLO RESUMEN DE PRODUCCION Y CONTROL Y CERTIFICADOS PARA LA LIBERACION DE LOTES DE PRODUCTOS IMPORTADOS

A. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Número de Entrada: _____

Número de registro sanitario:

Comunicación/Solicitud N° _____ Fecha: _____

Nombre del producto: _____

Lote: _____

Tamaño del lote: Dosis Importadas:

Farmacéutico Patrocinante: _____

Laboratorio Productor / País: _____

Representante: _____

Fecha de Elaboración: _____ Fecha de expiración: _____

Fecha de la evaluación: _____ Realizada por: _____

B. Evaluación documentos:

B.1. Certificado de Liberación emitido por la Autoridad Regulatoria del país de origen:

	Si	No
B1.1. Remiten Certificado Liberación		
B1.2. El Certificado de liberación se encuentra debidamente firmado y su fecha de emisión es posterior a la fecha de liberación del laboratorio productor.		
B1.3. El lote indicado en el certificado coincide con el lote sometido a liberación		
B1.4. La evaluación del certificado se considera conforme		

B.1.5. Observaciones:

EVALUACION DE PROTOCOLO RESUMEN DE PRODUCCION Y CONTROL Y CERTIFICADOS PARA LA LIBERACION DE LOTES DE PRODUCTOS IMPORTADOS

B.2. Certificado de Análisis del Producto final

	Si	No
B.2.1. Remiten certificado de análisis del producto final		
B.2.2. Las pruebas reportadas se encuentran dentro de especificaciones y están conforme con lo aprobado en el registro		
B.2.3. El certificado se encuentra debidamente firmado		
B.2.4. El lote del certificado coincide con el lote sometido a liberación		
B.2.5. El certificado de análisis se encuentra conforme		

B.2.6. Observaciones:

B.3 Protocolo Resumen de Producción y Control

	Si	No
B.3.1. Remiten Protocolo Resumen de Producción y Control		
B.3.2. El lote indicado en el protocolo coincide con el lote sometido a liberación		
B.3.3. La fecha de elaboración coincide con la última prueba de potencia valida.		
B.3.4. Según fecha de elaboración y expiración el periodo de validez se encuentra conforme con lo aprobado en el registro		
B.3.5. El protocolo se encuentra debidamente firmado		
B.3.6. Remiten información general del lote		
B.3.7. Remiten Información referente a los materiales de partida (cepas, cultivos celulares, célula huésped) utilizados en la producción.		
B.3.8. El registro histórico de los materiales de partida se encuentran conforme		
B.3.9. Remiten información referente a las cosechas empleadas para obtener el o los lote purificado(s)		
B.3.10. Los controles realizados a la(s) cosecha(s) se encuentran conformes.		
B.3.11. Remiten información referente al lote(s) purificado utilizados en la producción de este lote de vacuna		
B.3.12. Los controles realizados al lote(s) purificados se encuentran conformes		

EVALUACION DE PROTOCOLO RESUMEN DE PRODUCCION Y CONTROL Y CERTIFICADOS PARA LA LIBERACION DE LOTES DE PRODUCTOS IMPORTADOS

B.3.13. Remiten información referente al granel final		
B.3.14. Los controles realizados al granel final se encuentran conformes		
B.3.15. Remiten información referente al lote final		
B.3.16. Los controles realizados al lote final se encuentran conformes		
B.3.17. La evaluación del protocolo resumen de producción y control se encuentra conforme		
B.3.18. Observaciones:		

C. Conclusiones Generales

	Si	No
Los resultados analíticos demuestran consistencia de fabricación.		
El lote en evaluación fue liberado anteriormente.		
La Evaluación del lote sometido a liberación es conforme		
Procede a liberar el lote		

Observaciones:

Se emite certificado de liberación bajo el N°

Elaborado por (Firma/Fecha)	Jefe de Departamento (Firma/Fecha)	Jefe de División Control Nacional de Productos Biológicos (Firma/Fecha)

