

# Vacunación segura: Módulos de capacitación

## Módulo II Laboratorio de control de calidad



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



*Oficina Regional de la*  
**Organización Mundial de la Salud**

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD  
Oficina Regional de la  
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD  
525 Twenty-third Street, N.W.  
Washington, D.C. 20037  
[www.paho.org](http://www.paho.org)

2007

Se publica también en inglés con el título: *Module II: Quality Control Laboratory* (ISBN 92 75 12558 9)  
y en francés con el título: *Module II: Laboratoire de contrôle qualité* (ISBN 92 75 22558 3)

**Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente**

Organización Panamericana de la Salud

Módulo II: Laboratorio de control de calidad.

Washington, D.C.: OPS, ©2007.

(Vacunación segura: módulos de capacitación, 2)

ISBN 92 75 32558 8

I. Título II. Serie

1. PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

2. VACUNACIÓN - normas

3. VACUNAS - normas

4. CONTROL DE CALIDAD

5. CAPACITACIÓN

NLM QW 806

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2007

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

## CONTENIDO

Objetivo general .....	1
Introducción .....	1
Unidad 1. Funciones de un laboratorio de control de calidad .....	1
Unidad 2. Selección de métodos, procedimientos y pruebas de laboratorio .....	3
Ejercicios .....	9
Bibliografía .....	10



## OBJETIVO GENERAL

Establecer los procedimientos para garantizar la calidad de los productos inmunobiológicos mediante la prevención de riesgos, la detección de posibles desviaciones, la corrección de fallas, el mejoramiento de la eficiencia y la reducción de los costos.

## INTRODUCCIÓN

Los laboratorios nacionales de control de calidad merecen especial atención, ya que su campo de trabajo se extiende más allá de la realización de pruebas y la participación en las diversas etapas del proceso de autorización, registro y control de las vacunas. En efecto, un laboratorio nacional de control de calidad debe cumplir con los principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL), y las pruebas que realiza han de estar debidamente normalizadas, validadas e interpretadas. Para ello, debe establecer un sistema de calidad adecuado y definir la estructura organizativa, las responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para cumplir con los objetivos de prevenir los riesgos, detectar las posibles desviaciones, corregir las fallas, mejorar la eficiencia y reducir los costos.

El laboratorio puede ser parte integrante de la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN) o constituir una entidad separada. La puesta en funcionamiento de un recurso de este tipo es un proceso largo y costoso, por lo tanto, algunas autoridades nacionales de control en sus inicios prefieren la contratación de servicios de laboratorios de terceros para satisfacer sus necesidades. Además, es posible que sea necesario contratar diferentes laboratorios, pues no siempre un mismo laboratorio es competente para realizar todas las pruebas que requiere el control de calidad.

## UNIDAD 1. FUNCIONES DE UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

### OBJETIVO ESPECÍFICO

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de describir las funciones de un laboratorio nacional de control de calidad.

La función primordial de un laboratorio de control de calidad es actuar en los ensayos analíticos como soporte de la autoridad regulatoria y, por lo tanto, efectuar pruebas en las vacunas.

Estas pruebas se realizan con los siguientes objetivos:

- revisar el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado en el proceso de autorización para la liberación de lotes,
- verificar si la vacuna para la cual se solicita la licencia se ajusta a las especificaciones descritas en la solicitud, y
- corroborar la calidad de una vacuna ante la sospecha de un problema operativo.

Es una función esencial del laboratorio participar en el descubrimiento y desarrollo de métodos con el propósito de evaluar la calidad de los nuevos productos, así como para establecer metodologías más sensibles en sustitución de las ya utilizadas. Es igualmente importante su participación en estudios colaborativos interlaboratorios para establecer metodologías innovadoras, nuevos materiales de referencia (patrones) o ambas cosas, y procurar su conservación y distribución apropiados.

Además de contar con experiencia en todos los aspectos relacionados con los procedimientos analíticos, el personal del laboratorio también debe poseer los conocimientos necesarios para participar en otras decisiones reglamentarias, tales como el examen de protocolos resumidos de producción y de control de calidad de un lote de vacuna como parte de la liberación de lotes, la participación en las decisiones de concesión de licencias mediante el análisis de la documentación científica, y la asistencia en las inspecciones de buenas prácticas de manufactura (BPM). Asimismo, debe actuar principalmente en el área de control de calidad y asesorar a la ARN sobre la calidad de las vacunas utilizadas en el desarrollo de los ensayos clínicos.

En resumen, las funciones de un laboratorio como soporte o parte de un organismo de reglamentación son las siguientes:

- la realización de pruebas de laboratorio,
- el desarrollo de nuevos métodos de ensayos,
- la participación en estudios de colaboración entre laboratorios para establecer nuevos métodos, materiales de referencia, o ambos,
- la distribución de materiales de referencia,
- el examen de protocolos resumidos de producción y de control de calidad del producto,
- la participación en las decisiones de concesión de licencias,
- la asistencia en las inspecciones de buenas prácticas de manufactura,
- el asesoramiento sobre ensayos clínicos,
- el examen de datos sobre la vigilancia posterior a la comercialización.

## UNIDAD 2. SELECCIÓN DE MÉTODOS, PROCEDIMIENTOS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar esta unidad, los participantes estarán en condiciones de:

1. Definir los métodos principales para confirmar el cumplimiento de los requisitos mínimos de calidad a fin de complementar la liberación de lotes.
2. Describir los procedimientos establecidos para solicitar pruebas de laboratorio ante la aparición de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI).

Los métodos analíticos son procedimientos técnicos adecuados para determinar una o más características específicas de un producto o material compatibles con la naturaleza de la muestra a ser evaluada. En el caso de los inmunobiológicos esto es sumamente importante dada la complejidad de los procesos de producción y control. Existen al menos cuatro opciones principales para la selección de los métodos:

- *Métodos estándares:* son aquellos que han sido objeto de intensa investigación y han demostrado su utilidad práctica para alcanzar el objetivo propuesto. Se trata de métodos probados y validados exhaustivamente.
- *Métodos oficiales:* son en general los descritos en compendios oficiales, tales como las farmacopeas y las normas técnicas de organizaciones internacionales (por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud, OMS). También han sido validados antes de ser designados como oficiales.
- *Métodos de la literatura:* son los provenientes de publicaciones especializadas que constituyen una buena fuente de metodologías innovadoras, pero deben ser tratados con precaución, pues necesitan ser validados antes de su aplicación definitiva.
- *Métodos desarrollados internamente:* son los creados o modificados en laboratorios como resultado de una investigación para definir, mejorar o perfeccionar las pruebas o atender a las necesidades y problemas particulares. Estos métodos deben ser validados.

Aunque se hayan convalidado los métodos oficiales y estándares, si un laboratorio desea adoptarlos para su uso rutinario por primera vez, se deben realizar pruebas de validación para garantizar que el desempeño sea el adecuado. Cualquier método nuevo o que haya introducido modificaciones significativas en uno ya existente para su uso rutinario deberá someterse a un proceso riguroso de selección que incluye su validación.

Se ha de tener en cuenta asimismo si el instrumental es el adecuado, si el laboratorio posee la experiencia requerida para realizar la prueba y si se podrán cubrir los costos. Por estas razones, el método de análisis elegido debe ser el apropiado para responder a estos criterios y debe poder reproducirse con

resultados confiables. Para que una prueba se considere “validada” deberá cumplir los requisitos siguientes:

- **Precisión:** es la variación de los resultados de acuerdo a la desviación estándar o al coeficiente de variación.
- **Exactitud:** es el grado de correlación con el valor real.
- **Sensibilidad:** es la respuesta por cada unidad de sustancia medida, es decir, la capacidad del procedimiento de prueba para detectar pequeñas variaciones entre concentraciones. Se puede definir también como las características de un método o de una técnica específica que indican su capacidad de medir o detectar la sustancia de interés.
- **Reproducibilidad:** es la precisión del procedimiento realizado en diferentes ocasiones.
- **Especificidad:** es el grado de unicidad de respuesta a la sustancia considerada. También se puede definir como la característica de un método o técnica específicos que indica que dicho método o técnica no responden a ninguna otra propiedad más que la que se intenta medir.
- **Robustez:** es la habilidad de proporcionar resultados de exactitud y precisión bajo una variedad de condiciones.

En caso de reemplazo de un nuevo método desarrollado por uno de uso rutinario, debe realizarse un estudio para determinar la correlación entre ambos, que ha de ser lineal. Los procedimientos de validación más aceptables para nuevos métodos son los estudios colaborativos interlaboratorios.

Las pruebas seleccionadas para evaluar los requisitos mínimos de calidad del lote final de una vacuna están directamente relacionadas con su formulación y su proceso de producción. Existen tres tipos de pruebas para realizar el control de calidad de las vacunas: de potencia, de seguridad y fisicoquímicas.

Las pruebas de potencia están destinadas a evaluar el contenido del antígeno en el producto y se pueden efectuar por métodos in vivo e in vitro. Los métodos in vivo son los más utilizados para vacunas de virus inactivados, como la vacuna DPT y la antirrábica, y consisten en la administración del producto a animales de experimentación para medir el grado de protección conferida por la vacuna. Se trata de pruebas de larga duración (entre uno y tres meses), y la potencia suele expresarse en Unidades Internacionales (UI). Los métodos in vitro, tales como los cultivos de tejidos, son los más utilizados para evaluar la potencia de vacunas de virus vivos atenuados (por ejemplo la antisarampionosa) y se basan en la cuantificación del efecto ocasionado por el virus vacunal sobre las células, llamado efecto citopático. La potencia de la vacuna se expresa como dosis infectante en cultivo celular 50 (DIC50), es decir, la dosis que infecta a 50% del cultivo celular. Este tipo de pruebas de potencia in vitro tiene una duración de alrededor de 10 días.

En el caso de vacunas a base de proteínas purificadas, como la vacuna contra la hepatitis B recombinante y la vacuna acelular contra la tos ferina, la determinación de la potencia se efectúa por métodos inmunoenzimáticos, que cuantifican el contenido antigénico, y la potencia se expresa en microgramos por dosis ( $\mu\text{g}$  /dosis).

Las pruebas de seguridad son principalmente las de identidad, esterilidad, toxicidad y pirógenos. La prueba de identidad es una prueba de reacción antígeno-anticuerpo que tiene el propósito de corroborar que el contenido de la vacuna se corresponda con lo declarado en la etiqueta del envase. En el caso de la vacuna antisarampionosa, por ejemplo, esta prueba permite comprobar que el contenido de la vacuna es efectivamente el virus del sarampión.

La prueba de esterilidad tiene por objeto verificar la presencia o ausencia de contaminación bacteriana o fúngica (hongos) en el producto, mediante su inoculación en medios de cultivo adecuados. Si el producto está contaminado se desarrollará turbidez en los medios de cultivo. La duración de la prueba de esterilidad es de 14 días.

Las pruebas de toxicidad (específica y general), llamadas también de inocuidad, consisten en la administración del producto a animales de experimentación, principalmente ratones y cobayos. Tienen por objeto evaluar durante siete días la aparición de cualquier reacción extraña en el grupo vacunado comparado con el aspecto y comportamiento del grupo de control (animales no vacunados). En el caso de la prueba de toxicidad específica, se determina además el peso de los animales al inicio y al final del ensayo. Un producto pasa la prueba si no causa reacciones inespecíficas, disminución del peso al final del período de observación o ambos efectos.

La prueba de pirógenos se lleva a cabo en conejos y permite determinar la presencia de sustancias pirogénicas, por lo general endotoxinas, mediante la aparición de fiebre en los animales de experimentación. Su duración es de aproximadamente dos días. Actualmente existe una prueba de pirógenos in vitro que está sustituyendo a la que se realiza en animales. Se trata de la prueba del lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL), que permite determinar el contenido de endotoxinas en el producto y puede realizarse en unas horas. Esta prueba forma parte del control de calidad de vacunas recombinantes, fraccionadas y altamente purificadas, como la vacuna contra la hepatitis B.

Los métodos fisicoquímicos se emplean para determinar el contenido de adyuvante, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio presente en las vacunas adsorbidas, como la vacuna DPT y sus combinaciones, los toxoides y la vacuna contra la hepatitis B recombinante.

El contenido de preservante en la vacuna (por ejemplo el tiomersal, muy frecuente en las presentaciones multidosis) también se determina por métodos fisicoquímicos. En el caso de las vacunas liofilizadas, mediante estos métodos se debe determinar la humedad residual y verificar el contenido de agua remanente.

Otra prueba fácil de realizarse y que aporta información valiosa sobre la calidad del producto es la determinación del aspecto. Existen diversas situaciones en las cuales puede producirse la alteración del producto, por ejemplo, cambios en la temperatura de conservación, aumento de la humedad residual o cambios de pH, que modifican el aspecto físico del producto e indican que la vacuna no se debe utilizar. Además, esta prueba tiene la ventaja de que puede realizarla el personal de salud antes de utilizar la vacuna.

Los cuadros 1 y 2 muestran las pruebas llevadas a cabo en un producto terminado, según las normas de producción y control descritas en las Series de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud.

**CUADRO 1. Pruebas aplicadas en un lote final de vacunas bacterianas, según normas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS**

Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas fisicoquímicas
BCG	Identidad Micobacterias vivas Micobacterias virulentas Reactividad cutánea Termoestabilidad/esterilidad	Humedad residual
TT, Td, DT y DPT	Identidad/potencia Esterilidad Toxicidad	Conservante Adyuvante
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Identidad/potencia Contenido de polisacárido Esterilidad Toxicidad Pirógeno	Humedad residual Conservante Adyuvante
Polisacáridos meningocócicos	Identidad Contenido de polisacárido Tamaño molecular Esterilidad Toxicidad/pirógeno	Humedad residual

La Autoridad Regulatoria Nacional (ARN) puede requerir que se realicen pruebas de laboratorio como parte de la verificación del cumplimiento de las especificaciones del producto terminado en el proceso de autorización de la liberación de lotes:

- para verificar si una vacuna que está en trámite de registro cumple con las especificaciones descritas en la solicitud;
- cuando se sospecha una desviación en la calidad;
- cuando se observan fallas en la cadena de frío, ya sea en el transporte, la distribución del producto o el almacenamiento en los diferentes niveles.

La investigación ante la aparición de un ESAVI da lugar a la participación de la ARN, y por ende de su laboratorio de control. La ARN deberá contar, en ese momento, con todos los resultados y con la información previa de las vacunas, ya que ha efectuado la liberación lote por lote de la vacuna. Ante

**CUADRO 2. Pruebas aplicadas en el lote final de vacunas víricas, según normas descritas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS**

Vacuna	Pruebas biológicas o microbiológicas	Pruebas fisicoquímicas
Antipoliomielítica (oral)	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad	_____
Antipaperas, antirrubéola, antisarampionosa y combinaciones	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad	Humedad residual
Antiamarílica	Identidad Potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad Pirógeno Proteína de huevo	Humedad residual
Antipoliomielítica (inactivada)	Identidad/potencia Esterilidad Proteínas Toxicidad	
Antihepatitis B recombinante	Identidad/potencia Esterilidad	Conservante
Pirógeno Antihepatitis A	Adyuvante Identidad/potencia Esterilidad Pirógeno	Conservante Adyuvante
Antivaricela	Identidad/potencia Esterilidad Toxicidad	Humedad residual
Antigripal	Identidad Potencia (hemaglutinina) Esterilidad Toxicidad Endotoxina bacteriana Proteína de huevo	
Antirrábica	Identidad/potencia Termoestabilidad Esterilidad Toxicidad Inactivación viral Pirógeno Toxicidad/pirógeno	Conservante

la sospecha de un problema relacionado con la calidad de la vacuna, se requerirá un análisis conjunto con el programa de inmunización que especifique el tipo de falla de calidad sospechada, y sólo entonces se podrá decidir si se justifica el chequeo por parte del laboratorio y qué tipo de prueba se debe realizar.

La idoneidad de los profesionales del laboratorio de control de calidad es una condición importante para dilucidar si los ESAVI están directamente relacionados con el lote de la vacuna sospechoso o si intervienen otros factores (aplicación del producto, errores programáticos o un hecho por coincidencia).

No hay manuales que contengan reglas específicas sobre cómo deben tratarse estas situaciones utilizando al laboratorio como una herramienta. Esto dependerá de cada tipo de producto frente a cada situación (cuadro 3).

En general, las pruebas de potencia son útiles cuando se sospecha una posible alteración del contenido antigénico, como en los casos de accidentes en la cadena de frío o de evidencias de baja seroconversión en pacientes vacunados. En los casos de ESAVI, la determinación de la potencia no es la prueba adecuada, ya que la investigación del contenido antigénico no aportará información relevante ante situaciones que se relacionan directamente con la seguridad del producto.

En cuanto a la seguridad, la selección del ensayo que se ha de realizar dependerá en primer lugar del tipo de vacuna implicada en el ESAVI y del tipo de evento. En algunos casos, la prueba indicada puede ser un procedimiento fisicoquímico dirigido a determinar el contenido de adyuvante (hidróxido o fosfato de aluminio) o de preservante (tiomersal), como en el caso de una vacuna adsorbida en la cual podría requerirse, además, la verificación de la estructura coloidal del hidróxido o fosfato de aluminio, que se altera al sufrir congelación y que puede comprobarse mediante métodos microscópicos o simplemente observando el aspecto de la vacuna.

**CUADRO 3. Ejemplos de situaciones y pruebas requeridas según el tipo de vacuna**

Situación	Tipo de vacuna	Prueba de laboratorio
Accidente en la cadena de frío	Atenuada, inactivada, recombinante, fraccionada	Potencia
Posible congelación	Vacuna adsorbida Atenuada, inactivada, fraccionada	Aspecto, estructura coloidal del adyuvante Potencia
Problema de toxicidad	Atenuada, inactivada, recombinante, fraccionada	Toxicidad, esterilidad
Reacción febril	Recombinante, fraccionada	Pirógenos/LAL
Reacción local	Vacuna con preservante, por ejemplo, tiomersal	Determinación del contenido de tiomersal pH
Presencia de partículas, aspecto heterogéneo	Vacuna adsorbida	Aspecto, estructura coloidal del adyuvante
Cambio de color, aspecto húmedo	Atenuada liofilizada	Humedad residual Aspecto

## EJERCICIOS

### OBJETIVO

Conseguir que los participantes analicen la situación, evalúen la necesidad de realizar pruebas de laboratorio y seleccionen las pruebas indicadas para cada caso.

### Tema: Unidad 2

#### **EJERCICIO 1**

Se registraron varias notificaciones de eventos adversos del tipo “fuerte dolor” en el lugar de aplicación, en relación con un lote de vacuna antihepatitis B recombinante utilizada habitualmente en el programa de inmunización. ¿Qué pasos hay que seguir antes de solicitar una prueba de laboratorio? ¿Qué tipo de prueba de laboratorio podría utilizarse para evaluar si hay alguna falla en la calidad de la vacuna? Comente su respuesta.

#### **EJERCICIO 2**

Durante una campaña en la que se utilizó la vacuna DPT, se notificó un elevado número de crisis convulsivas en los niños vacunados. ¿Qué pasos hay que seguir antes de solicitar una prueba de laboratorio? ¿Cuáles son las principales pruebas de laboratorio que deben realizarse para verificar si la vacuna era adecuada para su uso?

### EJERCICIO 3

Debido a una epidemia de meningitis meningocócica del tipo C en determinada zona de un país, las autoridades locales deciden aplicar una estrategia de vacunación de bloqueo. Durante la vacunación, un gran número de vacunados presentó un cuadro febril elevado. ¿Qué pasos hay que seguir antes de solicitar una prueba de laboratorio? ¿Qué tipo de prueba de laboratorio se puede realizar para evaluar esta vacuna?

Las versiones actualizadas de los módulos se podrán acceder en la página web de la Unidad de Inmunización de la OPS:  
<http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/vacunas.htm>.

### BIBLIOGRAFÍA

- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical procedures: Text and Methodology. Geneva: ICH; 1996.
- Organización Mundial de la Salud. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos. *Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica*. Ginebra: OMS; 1999. (WHO/V&B/99.10).
- Organización Mundial de la Salud. Programa Mundial de Vacunas e Inmunización. *Guía para un manual de sistemas de calidad en un laboratorio de prueba*. Ginebra: OMS; 1998 (WHO/VSQ/98.04).
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Food and Drugs. In: *Code of Federal Regulation (CFR)*. Washington, DC: FDA; 2005. Title 21(7), parts 600-680.
- World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. *Training Manual: licensing, lot release and laboratory access*. Geneva: WHO; 2001 (WHO/V&B/01.16).
- World Health Organization. Global Programme for Vaccines and Immunization. *Manual of laboratory methods for testing vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization*. Geneva: WHO; 1997 (WHO/VSQ/97.04).

- World Health Organization. *Technical Report Series: General requirements for the sterility of biological substances*. Geneva: WHO; 1973 (TRS No 530, Annex 4; Amendment 1995, TRS No 872, Annex 3).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines*. Geneva: WHO; 2000 (TRS No 897, Annex 1).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated)*. Geneva: WHO; 1999 (TRS No 910, Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine, oral*. Geneva: WHO; 1999 (TRS No 904, Annex 1).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines*. Geneva: WHO; 1990 (TRS No 800 Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for dried BCG Vaccine*. Geneva: WHO; 1985 (TRS No 745, Annex 2; Amendment 1987, TRS No 771, Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for hepatitis A vaccines (inactivated)*. Geneva: WHO; 1994 (TRS No 858, Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for hepatitis B vaccines made by recombinant DNA techniques*. Geneva: WHO; 1998 (TRS No 786, Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for influenza vaccine (inactivated)*. Geneva: WHO; 1990 (TRS No 814).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccines (live)*. Geneva: WHO; 1992 (TRS No 840, Annex 3; Note: TRS No. 848).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine*. Geneva: WHO; 1975 (TRS No 594, Annex 2; Addendum 1980, TRS No 658, Annex 6; Amendment 2002, TRS No 904, Annex 2).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for rabies vaccine for human use*. Geneva: WHO; 1980 (TRS No 658, Annex 2; Amendment 1992, TRS No 840, Annex 4).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for rabies vaccine (inactivated) for human use produced in continuous cell lines*. Geneva: WHO; 1986 (TRS No 760, Annex 9; Amendment 1992, TRS No 840, Annex 5).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for varicella vaccine (live)*. Geneva: WHO; 1993 (TRS No 848, Annex 1).
- World Health Organization. *Technical Report Series: Requirements for yellow fever vaccine*. Geneva: WHO; 1998 (TRS No 872 Annex 2).