



NACIONAL

RESOLUCION 2345/1983

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y MEDIO AMBIENTE

Normas sobre control de calidad de la
procedimiento utilizado para su fiscalización
Del: 21/09/1983; Boletín Oficial 30/09/1983

VISTO el expediente N° 2020-2012283-8 mediante el cual la Subsecretaria de Medicina Social y Fiscalización Sanitaria solicitó el control de calidad de la vacuna BCG; modelo de vigilancia clínica de dicho producto y procedimiento utilizado para su fiscalización;
CONSIDERANDO:

Que por Resolución Ministerial numero 4.084 del 1° de diciembre de 1951, fueron aprobados los “Requerimientos para la fabricación y control de calidad de la vacuna BCG, modelo de vigilancia clínica de dicho producto biológico preventivo.

Que en razón del tiempo transcurrido desde la vigencia de la norma precipitada se torna necesario proceder a su actualización en razón del avance científico y tecnológico operado en la materia durante dicho lapso, especialmente en lo que atañe a la actual metodología de control.

Que para la elaboración de las normas propuestas se contó con la participación de los diversos sectores involucrados en la materia, organismos sanitarios internacionales al respecto (Organización Mundial de la Salud y Oficina Sanitaria Panamericana) y se garantizó la factibilidad de su aplicación en el país.

Que asimismo, resulta conveniente establecer normas referidas al procedimiento utilizado para la fiscalización sanitaria de los responsables del cumplimiento de cada una de las etapas fijadas.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y MEDIO AMBIENTE

RESUELVE:

Artículo 1°- Apruébanse las “Normas sobre control de calidad de la vacuna BCG, modelo de vigilancia clínica de dicho producto biológico preventivo” como Anexos I, II y III, respectivamente, forman parte integrante de la presente resolución.

Art. 2°- Derógase la Resolución número 4.084, del 1° de diciembre de 1961.

Art. 3°- Regístrese, publíquese en el Boletín Informativo y en el Boletín Oficial, comuníquese a quienes correspondan y archívese.
Rodríguez Castells

ANEXO I

VACUNA BCG LIOFILIZADA

Es una preparación liofilizada constituida por bacterias vivas obtenidas de un cultivo de bacilo de Calmette y Guérin, contra la tuberculosis.

CAPITULO A

BACILICO CALMETTE GUERIN

El bacilo de Calmette y Guérin conocido desde el año 1921 bajo la sigla BCG corresponde a una mutación del bacilo de tuberculosis realizadas durante 13 años en un medio nutritivo especial: papa con bilis bovina glicerizada al 5%.

La cepa BCG ha sido seleccionada y es mantenida liofilizada, de tal modo de preservar la estabilidad de sus características de virulencia, de producir tuberculina y de proteger contra la tuberculosis.

CEPA DE BCG

Se empleara para la producción nacional con preferencia la cepa Pasteur 11 73 P., obtenida por el sistema de lote semilla en un laboratorio internacional de referencia y distribuida, en las mismas condiciones en que se recibió, a los laboratorios de producción.

LOTE DE SIEMBRA SECUNDARIO (O LOTE SEMILLA)

Son aquellas de las que se toma material para inocular medios de cultivo destinados a la preparación de las suspensiones de BCG. No debe tener más de 4 pasajes a partir del lote de siembra primario, teniendo las mismas características que este.

Cada lote semilla primario o secundario debe ser mantenido liofilizado a - 20°C o mas frío o bien congelado a - 70°C.

SUSPENSION INDIVIDUAL DE BACILOS BCG

Son las bacterias recogidas de cultivos preparados en un solo recipiente y procesados juntos. Las suspensiones individuales de siembra primario por el menor número de pasajes posibles que en ningún caso será superior a 12.

PRODUCTO ACABADO A GRANEL.

Es una suspensión individual o mezcla de suspensiones individuales que se juntan en un recipiente a partir del cual se forma el LOTE DE VACUNA

Es la vacuna distribuida en envases definitivos procedentes de un solo producto acabado a granel y sometida después de la liofilización es, por consiguiente, uniforme.

LOTE FINAL

Es un conjunto de envases definitivos, cerrados y homogéneos desde el punto de vista del riesgo de contaminación. El producto consiguiente debe haberse envasado y liofilizado en el curso de una misma sesión de trabajo.

NORMAS GENERALES DE FABRICACION

La fabricación de la vacuna BCG se efectuara en áreas totalmente independientes y con equipo propio. Estas áreas deben de tal manera que la contaminación quede reducido al mínimo.

La unidad de BCG se define como espacio usado para la conservación del cultivo semilla primario y secundario, para los cultivos, medios de inoculación para la propagación, cosecha, llenado y cierre en recipientes finales, producción de material.

El espacio usado para pruebas de esterilidad, ensayos de viabilidad, pruebas en animales y necropsias no forman parte de la unidad.

Las pruebas de inspección de la vacuna que puedan dar lugar al cultivo de microorganismos contaminantes o a la contaminación independiente.

Durante la producción ningún cultivo de microorganismos diferente de la cepa BCG aprobada por el Organismo Nacional de Control de microbacterias, ya sean patógenas o no.

Durante todas las etapas de manufactura, evaluación y almacenamiento, el producto deberá ser protegido de los efectos de la luz.

El personal encargado de la fabricación de la vacuna BCG deberá dedicarse exclusivamente a esta labor, y no manejar otros cultivos de Tuberculosis, ni estar expuesto a una fuente de contagio conocida de tuberculosis. Todos los que trabajen en la fabricación de la vacuna deberán excluir una posible infección tuberculosa.

La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de los organismos competentes, deberá examinar al personal de la unidad como mínimo deberá comprender una exploración radiológica y se repetirá periódicamente o siempre que el estado clínico lo requiera.

En caso de que el examen revele signos de tuberculosis en algún empleado se le prohibirá que siga trabajando en el laboratorio hasta que el examen para descubrir un posible foco de infección tuberculosa. Se desecharan los cultivos y todas las vacunas en preparación.

Después de un examen medico satisfactorio y se procederá a desinfectar todas las áreas de la unidad.

El personal usara ropa y calzado de laboratorio adecuado. No se permitirá la entrada al área de fabricación a la persona que no haya sido completado con exploración radiológica se demuestre que no padecen una infección tuberculosa.

CONTROL DE PRODUCCION

CONTROL DE MATERIAS PRIMAS

Medios de Cultivo

No deberán contener sustancias inapropiadas para la inoculación al hombre. Las sustancias utilizadas en la producción de la vacuna deberán estar establecidos por la Farmacopea Nacional Argentina.

Control de Cultivos de Producción

Los cultivos de cada recipiente individual serán examinados visualmente y de observarse alguna característica inusual se procederá a la investigación.

Control del Producto Acabado a Granel.

Las pruebas a realizar en este producto son los siguientes:

3.3.1. Prueba de ausencia de microorganismos contaminantes

Se efectuara de acuerdo a lo descrito en el punto 5.2

3.3.2. Prueba de contenido bacilar total

Se podrá hacer por el método directo, pesada de la masa bacilar, o indirecto, por determinación turbidimétrica, debiendo compararse con un patrón de bacilo, o efectuar cada lectura en paralelo con un Patrón de Referencia.

3.3.3. Prueba de consumo de oxígeno

Usualmente se emplean entre 30 y 120 mg de masa semiseca bacilar, que son ensayados en el aparato de Warburg, y se mide el consumo de oxígeno.

3.3.4. Sustancia agregada al producto acabado a granel.

Dichas sustancias deberán satisfacer los requisitos dados por el Organismo Nacional de Control.

LLENADO Y ENVASADO

Se cumplirán los requerimientos generales para el llenado y envasado de sustancias biológicas a saber:

El envasado será realizado en salas reservadas para ese propósito dentro de la Unidad de BCG, que deberán ser controladas para evitar las medidas del producto acabado a granel hasta los envases finales. Se tomaran medidas de control de polvo y técnicas para evitar la contaminación durante el proceso de llenado y envasado.

Este proceso será efectuado en forma tal que impida cualquier contaminación o alteración del producto. Tendrá lugar el proceso de llenado y envasado de manera que no se manejen microorganismos vivos.

Los envases finales serán cerrados tan pronto como sea posible, después de su llenado.

Los recipientes de envasado final no deberán contener materiales que afecten la vacuna. Deberán presentarse en forma natural. Su capacidad será suficiente para contener el volumen total del líquido reconstituyente indicado. Los envases del producto acabado a granel deberá estar en agitación constante durante la distribución en los envases finales. Lo posible después de la recolección o cosecha de la vacuna. Los envases finales deberán cerrarse herméticamente bajo vacío. Se deberá demostrar tanto en las vacunas cerradas en atmósfera de un gas inerte como en las cerradas al vacío adecuado que se controlara la presencia de fugas, desechándose todos los envases defectuosos.

PRUEBA DE CONTROL AL LOTE FINAL

Las pruebas de control se realizaran en la vacuna reconstituida con el líquido recomendado por el productor, hasta que una excepción será la prueba de ausencia de micobacterias virulentas para la cual se empleara una concentración bacilar de 10⁷.

PRUEBA DE IDENTIDAD

Se verificara la identidad de cada lote de vacuna por el aspecto morfológico de los bacilos en el preparado coloreado en un medio sólido.

PRUEBA DE AUSENCIA DE MICROORGANISMO CONTAMINANTES

Se efectuara sobre cada lote final una prueba de ausencia de contaminación bacteriana y micótica, de acuerdo a los métodos biológicos y lo establecido en la Farmacopea Nacional Argentina.

PRUEBA DE SEGURIDAD

Prueba de ausencia de micobacterias virulentas

Esta prueba puede efectuarse sobre el producto acabado a granel, sobre el lote final o bien sobre ambos. Se empleara 350g.

Se les inyectara una dosis de vacuna igual o mayor a 50 dosis humanas a cada cobayo por vía intramuscular o subcutánea. Los animales inoculados serán observados por lo menos durante 6 semanas, al cabo de las cuales se los sacrificara y se hará la prueba si ninguno de los animales presenta signos de tuberculosis progresiva y si por lo menos dos tercios de los animales sobreviven a la observación.

Si existe evidencia de tuberculosis progresiva en los animales, el lote de vacuna deberá ser destruido, la producción suspendida y se investigara de las causas del hecho.

Solo se podrá reanudar la producción previa aprobación del Organismo Nacional de Control.

Prueba de reactividad cutánea en cobayo.

Esta prueba tiene por objeto comparar el carácter de lesión vacunal producida en cobayos, con el de una vacuna patógena (OMS) y se realizara en cada nuevo lote, o bien en una serie de lotes al iniciar la producción y cada vez que se cambie la concentración de la vacuna.

Se emplearan por lo menos 4 cobayos del mismo sexo y de peso no menor a 300 gramos. Se inocularan a cada cobayo las diluciones 1:10 y 1:100. Simultáneamente se inocularan también, en cada animal iguales concentraciones de la vacuna de referencia hasta las 4 semanas post - inoculación.

Prueba de contenido bacilar total.

Se podrá hacer por el método indirecto. Por determinación turbidimétrica calibrándose la opacidad en relación al producto de Referencia.

Prueba del número de partículas cultivables

Se hará de acuerdo al método descrito en el documento WHO (TB) Technical Guide 77.9. 1977

Se comparara la viabilidad del producto antes y después de la liofilización. La proporción de bacilos viables por ml de vacuna antes de liofilizar no deberá ser menor del 30%.

La misma prueba se efectuara en paralelo con la Preparación de Referencia.

Prueba de estabilidad.

La prueba consistirá en la determinación del número de partículas cultivables en muestras del lote conservadas a 37° C. El porcentaje de disminución en el número de partículas cultivables se comparara con el de la misma vacuna mantenida conservada a 4° C. En todas las pruebas se empleara método de cultivo en el documento WHO (TB) Technical Guide 77 9. 1977. Se hará en paralelo la misma prueba a la preparación BCG de referencia. El propósito de incluir ésta es controlar la calidad del medio de cultivo usado en la determinación.

Consistencia de la calidad de producción.

A fin de demostrar la consistencia de la calidad de producción en una vacuna, se realizaran en una serie de lotes de producción total, número de partículas cultivables y estabilidad, de acuerdo a las técnicas anteriormente nombradas.

Por lo menos 6 lotes consecutivos de vacuna preparada en un laboratorio productor deberán mostrar caracteres satisfactorios valido para todo nuevo método de manufactura de la vacuna.

En la posterior producción de rutina, si uno o mas lotes de la producción, controlada no reuniera los requerimientos de calidad hasta determinarse las causas del error a satisfacción del Organismo Nacional de Control.

REGISTROS Y PROTOCOLOS

Los registros de producción y de control deberán ser permanentes, e indicar todos los pasos del proceso, pruebas, etc.

El Organismo Nacional de Control tendrá facilitado el acceso a los registros en cualquier momento.

Se llevará registro de los lotes semilla recibidos, los subcultivos efectuados para producción de vacuna, los lotes con vacuna envasada y distribuida (lote final), incluyendo realizadas por el laboratorio productor, y sus resultados.

En el Anexo I se presenta un modelo de protocolo recomendado.

MUESTRAS

Se tomara un numero de muestra de cada lote final de vacuna, para uso del Organismo Nacional de Control, que sea igual al O. 4VN, y que no podrá ser menor de 30 envases finales.

Se sacara las muestras por triplicado. Una muestra quedara en poder de Laboratorio Productor, otra será remitida al Laboratorio productor, otra toma de muestra. Todas las muestras se mantendrán refrigeradas y protegidas de la luz natural.

ETIQUETADO

El producto será claramente identificado con etiquetas. La información en ellas dada incluirá:

Nombre del producto.

Nombre y dirección del productor.

Numero del lote.

Dosis humana recomendada y vía de administración.

Condiciones de conservación y fecha de vencimiento.

En etiqueta adherida o en hoja agregada se consignara además:

La naturaleza y cantidad de cualquier sustancia adicionada a la vacuna.

Volumen y naturaleza del líquido reconstituyente.

Que la vacuna reúne los requerimientos nacionales y/o internacionales para vacunas BCG.

Instrucciones para el uso de la vacuna e información sobre contraindicaciones y posibles reacciones secundarias.

Condiciones recomendadas para la conservación y el transporte, incluyendo información sobre la reducción de la efectividad que las indicadas en la etiqueta.

La advertencia de que la vacuna debe ser protegida de la luz natural, tanto antes como después de su reconstitución.

La información de que, una vez que el envase final ha sido abierto y su contenido reconstituido, la vacuna deberá ser usada después de ese periodo deberá ser desechado.

DISTRIBUCION Y TRANSPORTE

Cada lote final de vacuna será liberado para su distribución, una vez que se tengan los resultados de las pruebas de control. Se incluirán una prueba final de identidad, realizada por observación de un envase final tomado de la caja o paquete prepagado.

La vacuna se transportara refrigerada a fin de mantener su potencia.

ALMACENAMIENTO Y FECHA DE VENCIMIENTO.

La fecha de vencimiento consignada en la etiqueta deberá basarse en la evidencia experimental obtenida, en la estabilidad y deberá contar con la aprobación del Organismo Nacional de Control.

Condiciones de Almacenamiento.

Antes de ser distribuido por el establecimiento productor, o antes de ser librada para uso desde el depósito de almacenamiento, la vacuna deberá mantenerse a una temperatura constante no mayor de 6° C, y protegida de la luz natural. La misma precaución deberá tenerse durante el transporte.

Fecha de Vencimiento.

La fecha límite para el uso de un lote de vacuna BCG liofilizada se determinara en relación con la evidencia experimental obtenida por el Organismo Nacional de Control. La fecha será no posterior a 12 meses después de la emisión para el uso y no posterior al número de partículas cultivables realizada por el laboratorio productor. Ello será valido siempre que la vacuna sea de origen natural.

CONCENTRACION DE LA VACUNA BCG

Las vacunas pueden variar en su concentración de acuerdo con la cepa BCG empleada y con el método de producción. Se recomienda, en general, una concentración bacilar, después de reconstitución, de 1mg/ml, y un número de partículas cultivables por ml. El origen el número mínimo de partículas cultivables recomendado es:

Cepa Danesa 3 millones por ml.

Cepa Japonesa 15 millones por ml.

Cepa Glaxo 5 millones por ml.

Para cada nuevo productor de vacuna como asimismo para cada nuevo método de producción, se deberá constatar mediante la adecuada respuesta a la tuberculina, que las lesiones post-vacunales son normales y que las reacciones secundarias son controladas. El Organismo Nacional de Control hará al productor las recomendaciones finales sobre la concentración de la producción de la vacuna.

ANEXO I

RESUMEN DE MODELO DE PROTOCOLO PARA VACUNA BCG LIOFILIZADA PRODUCCION Y CONTROL

Identificación del lote final

Nombre y Dirección del Productor.....lote N° y tipo de vacuna.....

Otro.

Fecha

de

manufactura

final.....

Información sobre lote semilla

Lote Semilla

Identidad del lote semilla.....

Origen del lote semilla.....

Fecha de preparación de la ampolla del lote semilla.....

Fecha de recepción.....

Información sobre Producción

Producción Unitaria.....

N° de pasajes desde el lote semilla.....

Medio de cultivo.....

N° de envases sembrados.....

Fecha de siembra.....

Producto final a granel

Fecha de preparación.....

N° de producciones unitarias incluidas.....

Ausencia de contaminación Repetic. (de ser necesaria 1° prueba)

Cantidad controlada.....

Medio.....

Duración de la prueba.....

Resultados.....

Ausencia de microbacterias virulentas.

N° de dosis humanas inyectadas.....

N° de cobayos inyectados.....

Limites peso - sexo.....

Periodo de observación.....

Estado de los animales durante a prueba.....

Aumento de peso.....

Resultado (aprobación o rechazo).....

Sustancias agregadas al lote final a granel y su concentración.....

5) Liofilización

Tipo y tamaño de los envases.....

N° de dosis por envases.....

Información sobre controles al producto final

Repetic (de ser necesaria 1° prueba)

Líquido de reconstitución recomendado.....

Volumen de líquido reconstituyente por envase final.....

Prueba de identidad

Tipo de prueba.....

Resultado.....

7) Ausencia de contaminación

N° de envases controlados.....

Medios de cultivo.....

Duración de prueba.....

Resultados.....

Prueba de Seguridad

Contenido bacteriano total

Método de estimación.....

Resultado.....

Partículas cultivables	
Método de determinación.....	
Medio.....	
Nº de envases empleados.....	
Nº de partículas cultivables.....	
Prueba de estabilidad	
Fecha de comienzo.....	
Temperatura de incubación.....	
Tiempo de incubación.....	
Nº de envases controlados.....	
Porcentaje de sobrevisa (media).....	

ANEXO II

VIGILANCIA CLINICA DE UN LOTE DE VACUNA BCG

El Comité de expertos de la OMS en Patrones Biológicos ha establecido normas precisas, a las cuales deberá ajustarse. Los procedimientos figuran en “Series de Informes Técnicos” Nº 638, OMS, 1979 (Informe Nº 30 en español).

Se establece en dicho informe que solo aquellos lotes que han satisfecho los requisitos exigidos en la parte A sobre el lote final, deben ser sometidos a la prueba de vigilancia clínica.

En relación con el diseño de los estudios y la metodología a utilizar, el Instituto Nacional de Epidemiología de Santa Fe y apoyo técnico para su ejecución.

ANEXO III

PROCEDIMIENTO UTILIZADO PARA LA FISCALIZACION DE LA VACUNA BCG

ORGANISMO NACIONAL DE CONTROL

El Instituto Nacional de Microbiología “Dr. Carlos G. Malbran”, será el Organismo Nacional de Control de la vacuna BCG del país de la Semilla a que refiere el Anexo I.

El Organismo Nacional de Control, se reserva la capacidad de autorizar en casos especiales a los laboratorios productores de la vacuna BCG Internacional de referencia.

Vacuna BCG, Preparación de Referencia.

El Organismo Nacional de Control proveerá a los laboratorios productores de una preparación de referencia de vacuna BCG tomara como tal la Preparación Internacional de Referencia (working Reference), que es distribuida por el Statens Serum Institut. Una ampolla de esta Preparación de Referencia cada vez que se efectúen las pruebas de número de partículas cultivables con las muestras bajo control.

El Laboratorio productor deberá presentar para su aprobación por el Organismo Nacional de Control, una descripción de la preparación de la vacuna BCG. Cada modificación propuesta en estos procedimientos deberá contar también con la aprobación del Organismo Nacional de Control. Las vacunas BCG producidas por laboratorios extranjeros para la importación al país, están sometidas a la Inspección y cumplimiento de las presentes normas.

Los lotes de vacuna BCG que ingresen al país para ser usados por organismos estatales federales en el Programa de vacunación, deben cumplir con el protocolo de producción y control correspondientes y de la certificación de control de calidad realizado por un laboratorio acreditado. De acuerdo a dichos protocolos y certificados, el lote cumple con los requisitos establecidos en las presentes normas. El Instituto Nacional de Microbiología “Dr. Carlos G. Malbran” dispondrá la realización mínima de una prueba de número de partículas cultivables antes de liberar el lote de vacuna BCG. LIBERACION PARA USO Y CERTIFICACION DE UN LOTE DE BCG.

Un lote de vacuna BCG liofilizada será liberado para su uso por el laboratorio productor si reúne las condiciones descriptas en el punto 2.1. Para ello el laboratorio productor solicitara a la Subsecretaria de Medicina Social y Fiscalización Sanitaria la visita de inspección. Esta Subsecretaria, a través del Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología o de la Dirección Nacional de Microbiología, tomará de muestras de acuerdo a lo señalado en el punto 7 del anexo I. Dichas muestras, en paquete sellado y refrigerado, serán enviadas al Instituto Nacional de Microbiología “Dr. Carlos G. Malbran”, que realizará los controles y emitirá un informe a la autoridad competente. La Subsecretaría de Medicina Social y Fiscalización Sanitaria informará al laboratorio productor la liberación del lote de vacuna BCG. 2.2 La Subsecretaria de Medicina Social y Fiscalización Sanitaria, a través de los organismos mencionados en el inciso 2.1, realizará el control de BCG en los centros de expendio, a fin de verificar mediante el control del número de partículas cultivables, la conservación de las vacunas.

2.2.1 Se solicitará a las autoridades provinciales correspondientes la colaboración para verificar que la vacuna llegue en condiciones adecuadas al momento de su uso inicial.

3. SUPERVISION CLINICA DE LA VACUNA EN EL HOMBRE

3.1 La Autoridad Sanitaria Nacional hará los arreglos necesarios para que, en algunos de los lotes de vacuna BCG, se realicen estudios.

3.2 Será organismo de aplicación de lo expuesto en 3.1 el Instituto Nacional de Epidemiología de Santa Fe de acuerdo a lo establecido en el punto 2.1.

