

# LABORATORIO DE CONTROL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS EN AMÉRICA LATINA <sup>1</sup>

Dr. Louis Greenberg <sup>2</sup>

*La fabricación, control y empleo de productos biológicos (vacunas, antisueños y otras preparaciones análogas) implican riesgos especiales. La primera parte de este artículo describe en líneas generales las medidas de control necesarias para garantizar la inocuidad y eficacia de esos productos. La segunda parte da cuenta de los recientes progresos alcanzados por los Gobiernos de América Latina para mejorar la aplicación de estas medidas de control.*

## Introducción

La producción adecuada de cualquier medicamento, ya sea biológico o farmacéutico, requiere tres etapas de control: a) el que se aplica durante el proceso de fabricación, b) el interno, y c) el nacional. Las pruebas de control en todos sus niveles deben ser practicadas meticulosamente por científicos capacitados o bien por personal que trabaje bajo su supervisión directa. Los diferentes controles se pueden describir de la manera siguiente:

### *Control durante el proceso de fabricación*

Para garantizar la inocuidad y eficacia del producto se requiere una verificación cuidadosa en cada etapa de la producción. Ello exige que para cada preparación se efectúen por escrito instrucciones precisas y efectivas. Dichas instrucciones deben especificar con claridad y en detalle las etapas de elaboración. Se señalan asimismo las diversas pruebas de control tales como de viabilidad, de esterilidad, de antigenicidad, de pH, etc. Luego, durante la fabricación, se deben anotar todos los detalles de producción y control a fin de mantener un registro permanente. El técnico o científico que haya

realizado el trabajo debe firmar o poner sus iniciales en cada etapa.

Es de suma importancia que se registren en detalle las pruebas de control, tanto las que se realizan durante el proceso de elaboración como las del producto terminado. Así, por ejemplo, los datos de las pruebas de inocuidad deben indicar con claridad el tipo y número de animales utilizados, su peso y sexo, el volumen del inóculo y los resultados (incluyendo pérdida de peso, enfermedad o muerte). Del mismo modo, en el registro de las pruebas de esterilidad debe constar el número de frascos empleados, la cantidad de productos biológicos analizados, el tipo de medio de cultivo, la cantidad de inóculo, la temperatura y el tiempo de incubación y los resultados. Igualmente se deben registrar las pruebas de la actividad del medicamento con todos los detalles pertinentes. No es aceptable el procedimiento de registrar simplemente los resultados de las pruebas como "satisfactorios".

### *Control interno*

El control interno está a cargo de una sección, distinta de la de elaboración de productos, si bien forma parte de la misma empresa o laboratorio. Es importante que el jefe de esa sección dé cuenta a un director que no esté relacionado con la fabricación. De esta manera se garantiza la libertad de

<sup>1</sup> Publicado en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. IX, No. 1 (1975).

<sup>2</sup> Asesor Regional de la OPS/OMS en Productos Biológicos.

acción, y por ende se disminuye la posibilidad de presiones indebidas para que se autoricen lotes de calidad marginal o dudosa.

En términos generales, la sección de control interno es, o debiera ser, la encargada de inspeccionar la calidad de todas las materias primas que entran en la fábrica antes de entregarlas a la sección de elaboración. Por consiguiente, debe ocuparse de las pruebas para el control de calidad de los materiales tales como ingredientes químicos, medios de cultivo, envases de vidrio, tapones de goma, etiquetas, etc. Naturalmente, esta sección también será la responsable de analizar el producto final así como de autorizar su introducción en el mercado. Este último paso estará basado en los resultados de las pruebas de inocuidad, esterilidad y actividad, así como en el cumplimiento de los requisitos de rotulación y cualquier otra medida de producción exigible. Una vez más es de capital importancia que se anoten con claridad y detalle todos los procedimientos que se empleen para las pruebas. Los protocolos deben estar especificados con todos los pormenores y debe figurar la firma o las iniciales de la persona responsable de ese trabajo. De esta manera, y solo cuando se haya dado cumplimiento estricto a todos estos pasos y el producto haya pasado por todas las pruebas, se autorizará la venta del lote. Dicha autorización se otorga en un formulario firmado por el jefe de la sección o bien por un sustituto por él designado. La autorización verbal o telefónica no es un procedimiento aceptable.

#### *Control nacional*

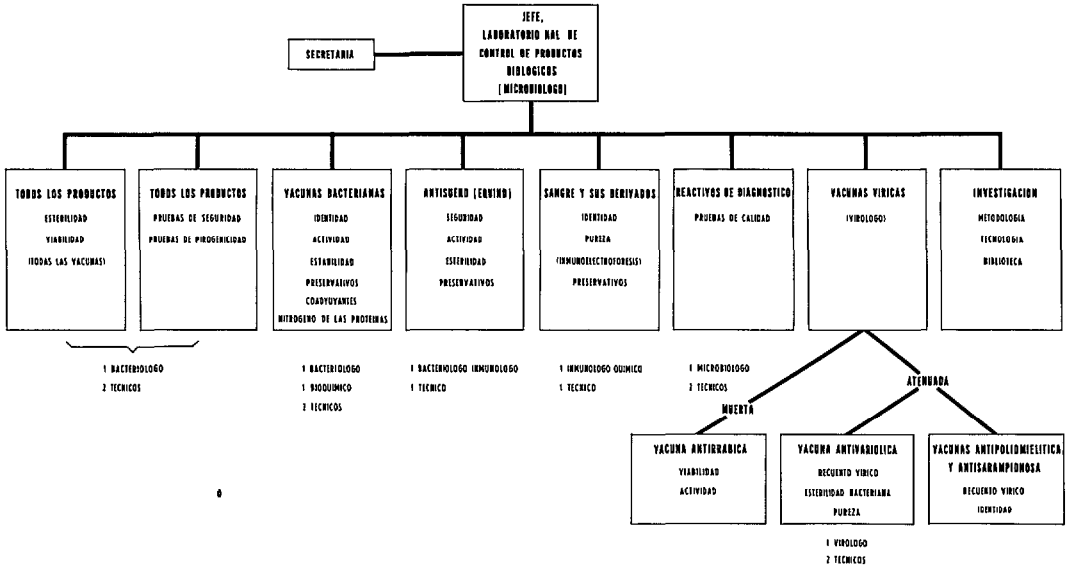
A fin de verificar la inocuidad y calidad de un producto y con carácter de prueba final deben efectuarse—además de los controles anteriormente citados—comprobaciones independientes y otros procedimientos de examen, los que estarán a cargo de un laboratorio externo. No se debe exigir que el fabricante, por más avanzada que sea su técnica de elaboración, se constituya en árbitro final de sus propios productos.

La manera más eficaz de garantizar la aplicación de un control externo apropiado consiste en establecer un laboratorio nacional de control de productos biológicos, competente y dotado de personal idóneo, y en promulgar una legislación efectiva y rigurosa que permita a dicha institución desempeñar sus funciones. Así, el laboratorio nacional debe estar lo suficientemente afianzado y debe contar con personal lo suficientemente apto como para asumir la plena responsabilidad de sus funciones. Por consiguiente, las leyes que rijan sus actividades deben estar redactadas de manera tal que tengan efectividad y eviten toda o casi toda participación política. Sin embargo, al promulgar leyes de esta naturaleza se debe reconocer que la autoridad decisiva de cada país a este respecto es el



Un científico utiliza un analizador de aminoácidos para las pruebas químicas de vacunas. (Fotografía facilitada por la Oficina de Substancias Biológicas, División de Productos Bacterianos, Administración de Alimentos y Drogas, E.U.A.)

FIGURA 1—Organigrama para un laboratorio nacional de control de productos biológicos. Se indican los distintos tipos de personal y la cantidad mínima del mismo que se requiere para efectuar diversas clases de pruebas.



Ministro de Salud, y que el organismo nacional de control actúa como su agente.

La creación y fomento de un laboratorio nacional de control de productos biológicos puede ser una tarea difícil y lenta. En la figura 1 se presenta un organigrama que puede servir de base para estructurar un laboratorio de esta clase. Ha sido preparado de modo que permita el desarrollo progresivo de un servicio que comience con las pruebas más sencillas y proceda luego con las más difíciles. Las pruebas más sencillas, incluso las de esterilidad, viabilidad, inocuidad y pirogenicidad, figuran en la columna de la izquierda del gráfico. Se trata de pruebas que necesitan relativamente poco personal, el que debe estar bien capacitado, y un espacio mínimo, así como bioterios y equipo. Las pruebas más difíciles, como las requeridas para determinar la actividad y para ensayar vacunas víricas, se presentan en la parte central y de la derecha del organigrama. Se indica también el personal mínimo necesario, y la formación que deben poseer para realizar las diversas pruebas.

Las funciones del laboratorio nacional de productos biológicos no se limitan al análisis

de muestras y al examen de protocolos, tarea que naturalmente les corresponde. De hecho, el método más eficaz para controlar la elaboración de un producto biológico es la inspección repetida y rigurosa de los laboratorios de producción, a cargo de funcionarios inspectores competentes y preparados especialmente para cumplir con esa tarea. En esas inspecciones se evalúa el aspecto general de los laboratorios, la idoneidad del personal, las condiciones de aseo y los procedimientos de limpieza. Asimismo, los inspectores examinan y estudian en detalle las instrucciones escritas para la producción y control, los protocolos y la adecuación de las pruebas, los procedimientos de esterilización y los registros correspondientes, las instalaciones y técnicas de asepsia, los métodos de control de etiquetas y el proceso de rotulación y además, muchas otras actividades y procedimientos. Demás está señalar que el funcionario que dirige la inspección debe ser un científico de jerarquía, dotado de un profundo conocimiento del proceso de fabricación, así como de todos los procedimientos involucrados en las pruebas de control.

## Control de los productos biológicos en América Latina

Actualmente en 14 países de América Latina, cerca de 21 laboratorios, del Gobierno o subvencionados por este, fabrican productos biológicos. En algunos de ellos las normas de elaboración tienen un alto nivel, razón por la cual la OPS los ha recomendado con propósitos de adiestramiento. En otros, sin embargo, el nivel varía entre mediocre y deficiente.

Preocupa el hecho que en ningún país de América Latina se apliquen los tres niveles de control descritos. En casi todos los laboratorios se efectúa algún tipo de control durante el proceso de fabricación y la mayoría de ellos solo de vez en cuando somete sus productos a un control externo. Por lo general, los resultados obtenidos con productos tales como vacunas BCG, anti-variólica y antirrábica han sido buenos. Los resultados que se obtuvieron con otros productos han fluctuado entre excelentes y deficientes.

La OPS ha procurado cooperar en el mejoramiento de la fabricación de productos biológicos en América Latina concediendo máxima importancia al control. Esta actitud obedece a que solo mediante la adopción de técnicas de control óptimas, se puede garantizar una continuidad en la elevada calidad de los productos finales.

Este criterio ha logrado ya cierto éxito. Por lo menos dos países han implantado los tres niveles de control lo que les permite acercarse a esa meta. Otros seis han adoptado planes basados en la estructuración mencionada (figura 1) y están por ponerlos en práctica.

La OPS, cumpliendo con sus funciones de asesoramiento en este sentido y por invitación expresa de los Gobiernos Miembros, ha efectuado visitas a todos los laboratorios gubernamentales de América Latina que elaboran productos biológicos. En el tiempo en que esas visitas fueron realizadas, al parecer ninguno de los laboratorios satisfacía

plenamente los requisitos inherentes a inspecciones estrictas, tales como las que se llevan a cabo en países provistos de laboratorios nacionales de control bien establecidos. Algunos de ellos solo necesitaban modificaciones menores que ya han sido introducidas. Con todo, incluso en los mejores laboratorios, se advirtió que existía una evidente falta de inspección a cargo de funcionarios competentes.

Es necesario recalcar la importancia que se debe conceder a una inspección adecuada. No solo ofrece a los laboratorios un asesoramiento útil sino que la posibilidad de que se presente un inspector sin previo aviso sirve de estímulo al fabricante para asegurar que sus laboratorios funcionen siempre en condiciones óptimas.

En los informes presentados a los Ministerios de Salud de los países interesados, una de las recomendaciones más enérgicas consistía en la necesidad de que cada país, dotado de servicios para la fabricación de productos biológicos, contara con un laboratorio nacional de control de productos biológicos bien estructurado. Correspondería, naturalmente, a este laboratorio ejercer todos los controles esenciales sobre las importaciones, así como sobre los productos de fabricación doméstica. (En muchos países los productos importados pueden exceder la cantidad de los productos elaborados en el país.)

Hasta el momento, la mayor parte de las actividades de la OPS ha estado orientada hacia la promoción de laboratorios nacionales de control de productos biológicos en aquellos países de América Latina en los que ya existen laboratorios gubernamentales que elaboran dichos productos. Los motivos son obvios, ya que estos países cuentan con científicos con cierta preparación y experiencia en este difícil campo, los cuales pueden constituir el núcleo de equipo de personal destinado al laboratorio de control.

Desde luego, lo ideal sería que todos los países estuvieran provistos de laboratorios

nacionales de control de productos biológicos, ya sea que fabriquen o no esos productos. Sin embargo, el establecimiento de laboratorios de control, incluso en aquellos países que tienen experiencia en este campo, ha tropezado con enormes dificultades, las que serían aún mayores para los países que no elaboran dichos productos. Aun así, no hay razón para que en estos últimos países no figure como un objetivo a largo plazo el establecimiento de algún tipo de laboratorio nacional de control. Muchos de los países que no disponen de servicios oficiales de fabricación cuentan con organismos de control de preparaciones farmacéuticas. En ese caso se podría considerar la posibilidad de encomendar a esos laboratorios la ejecución de algunas de las pruebas más simples, como las de esterilidad, pirogenicidad y toxicidad. De todas maneras, estos procedimientos requieren gran precaución y no se deben poner en práctica sin antes haber recurrido al asesoramiento de expertos en la materia. En efecto, esta clase de productos plantean problemas y riesgos especiales y, sean los controles deficientes o impropios, podrían causar más daños que beneficios.

Antes de concluir con el tema, es indispensable llamar la atención acerca de un punto clave. En algunos países, los laboratorios de control están separados administrativamente de la autoridad nacional de control. En ese caso, es esencial que ambas entidades actúen en armonía de manera tal que los resultados que se obtienen en el laboratorio nacional de control den origen a una acción rápida y eficaz.

Por último, se debe señalar que un laboratorio nacional de productos biológicos, capaz de realizar pruebas exactas de control y de proceder a inspecciones eficaces, constituye una medida muy necesaria de protección de la salud que debe ser adoptada por todos los países provistos de los recursos humanos y materiales requeridos para tal fin. Para un buen desempeño de sus funciones, este laboratorio necesita la promulgación y obser-

vancia de las leyes rigurosas que autoricen y respalden sus actividades. Sin ellas, ningún organismo de control podría ser eficaz. Y a la inversa, las leyes por sí solas tendrán escaso valor sin un laboratorio nacional capaz de aplicar sus disposiciones. Tanto las leyes como los laboratorios son de importancia vital para controlar debidamente los productos y mejorar su calidad.

#### Resumen

La fabricación de productos biológicos inocuos y eficaces, en cantidad suficiente para proteger a toda la población, plantea problemas especiales en América Latina. La mejor manera de garantizar la producción consistiría en establecer mecanismos de control de las pruebas. En un plano ideal, ningún programa regulador puede considerarse completo en ausencia de los tres tipos de control: el control que se aplica durante el proceso de fabricación; el control interno, que corresponde a la sección de producción; y el control nacional, que inspecciona al fabricante. Si bien algunos centros de fabricación de productos biológicos en América Latina mantienen un elevado nivel, todavía ningún país ha establecido un sistema de tres categorías de control en toda su extensión. Con todo, dos países han acordado establecer dicho sistema, con lo que se aproximan a esa meta.

Tal vez el elemento más esencial en cualquier programa nacional de control es el laboratorio nacional de control de productos biológicos. Dicho laboratorio bien organizado, debe estar dotado de personal debidamente calificado y debe estar respaldado por leyes que le permitan desempeñar sus funciones. En el pasado, la falta de un servicio de esta naturaleza en América Latina ha creado serios problemas en la fabricación de productos biológicos. Planteados así los hechos, algunos países se han dado a la tarea de establecer y estimular actividades para lograr laboratorios nacionales eficaces de este tipo. □

### Laboratory control of biological products in Latin America (Summary)

The manufacture of safe, effective biological products in sufficient quantities to protect the entire population presents many problems in Latin America. The best way of ensuring such production would be to establish thorough control testing mechanisms.

Ideally, no regulatory program should be considered complete without three tiers of controls: "in-process" production controls; "internal" controls by the manufacturer that monitor the production section; and "national" controls by the government that monitor the manufacturer. Although the standards maintained by some biologicals manufacturing centers in Latin America are very high, no country has yet established a full-fledged three-level con-

trol system of this kind. However, two countries have decided to employ such a system and are now close to achieving that goal.

Perhaps the most essential facility in any national control program is the National Biologist Control Laboratory. This laboratory must be effectively organized, properly staffed, and backed by strong implementing legislation enabling it to perform its assigned tasks. In the past, lack of such a facility has created serious problems for biological manufacturing efforts in Latin America. Aware of this, a number of countries are now in the process of setting up and developing effective national laboratories of this kind.

### O laboratório de controle de produtos biológicos na América Latina (Resumo)

Na América Latina, a fabricação de produtos biológicos inócuos e eficazes, em quantidade suficiente para proteger toda a população, oferece problemas especiais. A melhor maneira de garantir uma produção dessa natureza consistiria em estabelecer mecanismos de controle das provas.

Conceitualmente, só se deveriam considerar completos os programas reguladores que apresentassem três tipos de controle: o que se aplica durante o processo de fabricação, o controle interno da seção de produção pelo fabricante, e o controle nacional dos fabricantes pelo governo. Embora sejam bastante altos os padrões mantidos por alguns centros de fabricação de produtos biológicos na América Latina, ainda não existe nenhum país que tenha estabelecido integralmente esse sistema

de três níveis de controle. Contudo, dois países que decidiram empregar esse sistema estão prestes a atingir sua meta.

O laboratório nacional de controle de produtos biológicos é, talvez, o elemento mais essencial de qualquer programa nacional de controle. Esse laboratório deve ser eficientemente organizado, dispor de pessoal devidamente qualificado e contar com o apoio de leis que efetivamente assegurem o desempenho de suas funções. Na América Latina, a carência de um serviço dessa natureza vinha criando graves problemas para a fabricação de produtos biológicos. Conscientes desse fato, diversos países procedem agora à criação e atualização de laboratórios nacionais eficazes desse tipo.

### Laboratoire de contrôle de produits biologiques en Amérique latine (Résumé)

La fabrication de produits biologiques sûrs et efficaces, en quantité suffisante pour protéger toute la population, soulève de nombreux problèmes en Amérique latine. La meilleure façon de garantir la production serait de créer des mécanismes complets de contrôle des épreuves.

Idéalement, aucun programme régulateur ne devrait être considéré comme complet s'il ne se compose pas de trois types de contrôles: le contrôle de la production en cours; le con-

tôle interne effectué par le fabricant sur la section de production et le contrôle national du fabricant par l'Etat. Bien que certains centres de fabrication de produits biologiques en Amérique latine maintiennent des normes de contrôle élevé, aucun pays n'a encore mis sur pied un système complet de contrôle à trois niveaux. Cependant, deux pays ont décidé d'employer ce système et ne sont pas loin d'y être parvenus.

L'élément le plus important peut-être d'un

programme national de contrôle est le laboratoire national de contrôle des produits biologiques. Ce laboratoire doit être bien organisé, doté d'un personnel qualifié et appuyé par des lois lui permettant de remplir les tâches qui lui ont été assignées. Dans le passé,

l'absence d'un tel service a posé de sérieux problèmes de fabrication de produits biologiques en Amérique latine. Conscients de la situation, quelques pays se sont fixé pour objectif d'établir des laboratoires nationaux efficaces de ce genre et de les mettre au point.