

CONTROL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS¹

Dr. L. Greenberg²

La "inspección" de una fábrica es, con mucho, el arma más eficaz disponible para el control de medicamentos, siempre que se confíe a una persona competente que tenga un conocimiento completo de su fabricación.

Definición

El examen adecuado de este tema exige un conocimiento de lo que se entiende por "producto (medicamento) biológico". No todos los países emplean la misma definición. Por ejemplo, en el Canadá, la ley define a las sustancias biológicas como: a) medicamentos, distintos de los antibióticos, preparados con microorganismos; b) sueros y medicamentos análogos, y c) antibióticos de empleo parentérico. En los Estados Unidos se incluyen los arsenicales, pero no los antibióticos. Ahora bien, aparte de la definición empleada, los medicamentos biológicos suelen ser productos que presentan dificultades y algún riesgo en su fabricación, control y uso. Por consiguiente, requieren especial consideración y por esa razón en general se controlan separadamente y de una manera mucho más estricta que los productos "farmacéuticos".

Control

El primer requisito que exige el control de cualquier producto biológico o farmacéutico es que el país cuente con disposiciones legales que permitan a los servicios de control desempeñar debidamente sus funciones. No se examinará en detalle ese aspecto

porque está comprendido en el tema de este trabajo, pero conviene señalar que las leyes a este respecto deben ser eficaces para proteger al público de los peligros para la salud y los fraudes, y que cuando sea necesario, deben existir medios para modificar o ampliar esas leyes con rapidez. Naturalmente, sería preferible que la introducción de un medicamento biológico se basara en pruebas científicas (de laboratorio) y que no estuviera sujeta a presiones de carácter económico o político. Estos medicamentos son sencillamente demasiado peligrosos.

La figura 1 presenta el esquema de un laboratorio gubernamental de control de productos biológicos, basado en las instalaciones de uso actual en el Canadá. Se observará que además de la sección de control existe una de investigaciones. Esta es indispensable para cualquier laboratorio de control pues a menos que se trate constantemente de establecer nuevos métodos de ensayo o de mejorar los existentes, los procedimientos se irán descartando por no poder hacer frente a los problemas que plantea el desarrollo continuo de la tecnología.

La clase de personal necesario para practicar los ensayos de control de productos biológicos dependerá del volumen, variedad y complejidad de esos ensayos. La Organización Mundial de la Salud recientemente preparó un informe (1) en el que se exponen con cierto detalle las normas generales para un laboratorio nacional de con-

¹ Trabajo presentado en el Seminario sobre el Control de Drogas en las Américas, celebrado en Maracay, Venezuela, del 15 al 20 de noviembre de 1970. Se incluyó en la Publicación Científica 225, páginas 72-76.

² Jefe, Laboratorio de Control de Productos Biológicos, Centro Canadiense de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud y Bienestar Nacional, Ottawa, Canadá.

trol. El informe se refiere a las etapas en que puede desarrollarse un servicio de control, empezando exclusivamente con protocolos, luego avanzar hasta la ejecución de pruebas simples, es decir, esterilidad y toxicidad aguda y, por último, llegar a las pruebas más complicadas de inocuidad y actividad de preparaciones bacterianas y víricas. La figura 1 es un modelo básico que, según el espacio, equipo y personal disponibles, podría realizar una serie de ensayos desde los más sencillos hasta los más difíciles.

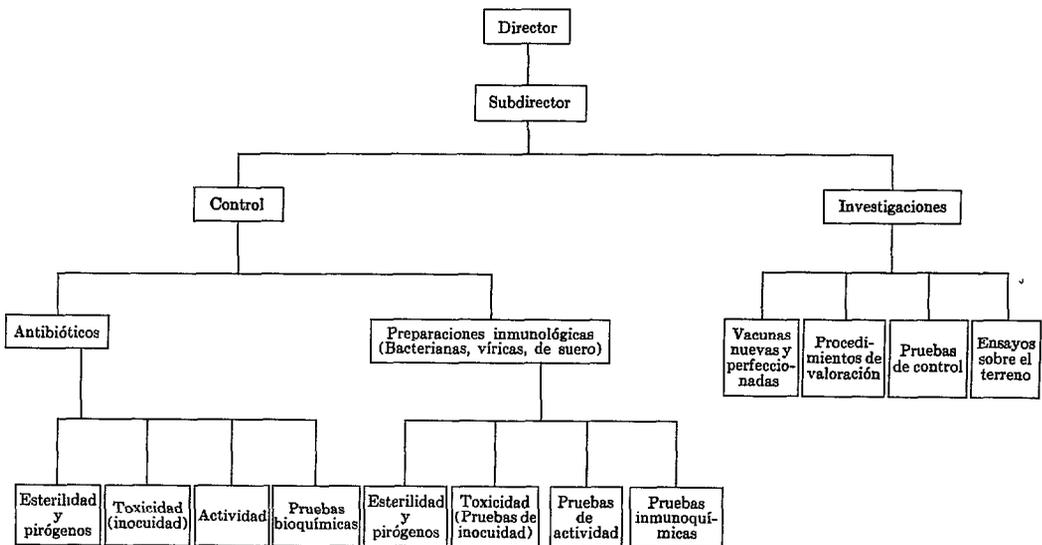
Formación del técnico

Si están bien preparados los técnicos, pueden practicar —y lo hacen con frecuencia— los ensayos propiamente dichos, pero la responsabilidad de los resultados y de su interpretación incumbe a una persona con la debida formación universitaria, es decir, que posea un título en la disciplina científica apropiada y una buena preparación y experiencia en los ensayos de que se trate.

En cuanto a la aplicación práctica de este principio, conviene examinar de nuevo la figura 1. Un técnico bien preparado y despierto puede practicar de manera aceptable todas las pruebas de control, es decir, las de esterilidad, pirógenos, toxicidad aguda, actividad y sustancias bioquímicas, pero los procedimientos adoptados, el control de los ensayos y la interpretación de los resultados debe corresponder a graduados universitarios bien capacitados en materia de microbiología y bioquímica. El bioquímico puede prestar un servicio particularmente útil para las valorizaciones químicas y los ensayos relativos a productos de degradación, por ejemplo el desarrollo de epianhidroteraciclinas en productos tetraciclínicos.

De manera análoga el control de vacunas y antiseros debe estar a cargo de científicos con una buena preparación y formación universitaria. El control de las vacunas bacterianas o su supervisión estará a cargo de un microbiólogo, el de las vacunas víricas corresponderá a una persona especiali-

FIGURA 1—Esquema de un laboratorio de control de sustancias biológicas



zada en virología, y el de los productos derivados de sueros a un bacteriólogo-inmunólogo capaz de practicar pruebas más elaboradas, tales como la inmuno-electroforesis, análisis de gradientes, etc.

Inspección

El laboratorio de investigaciones debe complementar el programa de trabajo de la sección de control y, en algunos casos, tal vez tenga que practicar pruebas de control que presentan dificultades especiales o que requieran una pericia particular, por ejemplo el análisis fotométrico de rayos infrarrojos o de rayos X. El personal de investigación debe poseer una considerable preparación oficial y una aptitud especial para las investigaciones. Una vez que el laboratorio de control comience a funcionar, deben iniciarse lo más pronto posible procedimientos de valoración y ensayos de control. Este aspecto es indispensable para que el laboratorio pueda mantenerse actualizado y funcione con eficacia. Los estudios encaminados a elaborar nuevos tipos de vacuna o a mejorar las existentes sólo pueden llevarse a cabo en laboratorios grandes, bien provistos de equipo y de personal, y no deben emprenderse hasta que los laboratorios de control estén firmemente establecidos y funcionen en forma debida. Los ensayos sobre el terreno serían, probablemente, la última función que asumiría un laboratorio de investigación. Esos ensayos resultarían muy útiles para determinar el valor de los medicamentos experimentales así como el de las pruebas de laboratorio en uso. En la ejecución de esas pruebas, hay que tener presente el empleo que en último término se dará al medicamento objeto de estudio. En efecto, si el producto está destinado al hombre, el valor de las pruebas de laboratorio está directamente relacionado con la precisión con que los resultados permitan prever los efectos en el hombre.

No se pretende en esta ocasión examinar detenidamente los problemas que entraña la inspección de los establecimientos industriales de productos biológicos porque el tema podría ocupar todo el tiempo de un seminario. No obstante, conviene señalar una afirmación hecha por numerosos expertos en el control de productos biológicos y que ha sido incluida en las recomendaciones de los Informes Técnicos de la OMS: que la "inspección" de una fábrica es, con mucho, el arma más eficaz disponible para el control de medicamentos, siempre que se confíe a una persona competente que tenga un conocimiento completo de la fabricación de medicamentos. El ensayo de muestras aleatorias del producto acabado, independientemente de la minuciosidad e integridad con que se practiquen, no bastan para el mejor control de la "fabricación de medicamentos". Indudablemente, este muestreo y ensayo debe realizarse, pero no constituyen un sustitutivo de una inspección apropiada en la que se examinan y, si procede, aprueban cada una de las fases de la fabricación, desde que se reciben las materias primas hasta las fases intermedias y finales de la fabricación, inclusive el envase y la rotulación.

A este respecto, se ha hecho referencia al laboratorio de control como dependencia gubernamental. Los laboratorios de control en las fábricas de productos biológicos pueden establecerse de manera análoga. Ahora bien, es indispensable tener en cuenta que los laboratorios de control han de ser totalmente independientes de la empresa manufacturera. Las condiciones que, desde el punto de vista científico, ha de reunir la persona encargada del control son las mismas, tanto si se trata de un laboratorio de control privado o gubernamental.

Patrones biológicos

Sería tal vez pertinente hacer una breve mención de los procedimientos de la OMS

en el establecimiento de patrones para las sustancias biológicas y sobre la posibilidad de disponer de ese material de referencia.

El programa de patrones biológicos fue una de las primeras actividades emprendidas por la OMS, heredada de la Sociedad de las Naciones. Puesto que Mathews (2) ha presentado una excelente relación de la historia y progreso de esa labor, no se hace referencia a ella en esta ocasión. En resumen, la OMS, por conducto de los sucesivos Comités de Patrones Biológicos, ha establecido un extraordinario número de patrones internacionales, preparaciones internacionales de referencia y, en fechas más recientes, reactivos internacionales de referencia para sustancias biológicas.

Los patrones internacionales son preparaciones para las que se han establecido unidades internacionales mediante estudios intensivos, también internacionales, realizados en colaboración. Como ejemplos de estos patrones pueden citarse antitoxinas diftérica y tetánica y los toxoides diftérico y tetánico. Estas sustancias se emplean para medir la actividad de muestras de ensayo a fin de que, cuando la actividad definitiva se exprese en unidades internacionales, el resultado tenga el mismo significado, independientemente de la parte del mundo o del laboratorio en que se practique la prueba.

Las preparaciones internacionales de referencia pueden emplearse para un propósito análogo, pero son sustancias sobre las cuales no se han terminado los estudios internacionales en colaboración completos o estos estudios han resultado inapropiados para ellas. En alguna ocasión, para evitar confusiones, se asignan unidades internacionales a esas preparaciones, como en el caso de la antitoxina diftérica para la prueba de floculación.

Los reactivos internacionales de referencia se utilizan en pruebas de laboratorio para identificar microorganismos específicos.

La finalidad de los patrones internacionales y de las preparaciones de referencia es la calibración de patrones nacionales o de laboratorio que a su vez se emplean para controlar la actividad de preparaciones destinadas al mercado. No se dispone de cantidades suficientes de ninguno de los patrones internacionales ni de las preparaciones de referencia para su empleo en los ensayos de control que sistemáticamente se efectúan en los laboratorios. Por esa razón, la distribución de esas sustancias se limita generalmente a los laboratorios nacionales encargados del control de patrones biológicos y a otros laboratorios de biología que no son de carácter nacional pero que actúan como tales en ausencia de aquellos.

Actualmente existe un gran número de patrones biológicos internacionales y de preparaciones internacionales de referencia. En el último informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (3), la lista de estas sustancias y de los reactivos de referencia abarca alrededor de 40 páginas, e indudablemente se extenderá durante la reunión del Comité que se está celebrando en Ginebra.

Laboratorios de referencia

En este trabajo no se enumerarán en detalle estas diversas preparaciones ni se indicará dónde pueden obtenerse. No obstante, la OMS cuenta con tres laboratorios principales de referencia que mantienen y distribuyen la mayor parte de esas preparaciones. El Instituto del Suero, Copenhague, Dinamarca, se encarga de los patrones de antígenos (v.g. vacunas) y de anticuerpos (antisueros); al Instituto Nacional de Investigaciones Médicas, Londres, Inglaterra, le corresponden los antibióticos, hormonas, vitaminas y enzimas, y al Laboratorio Central de Veterinaria, Weybridge, Surrey, Inglaterra, los patrones de preparaciones veterinarias. También participan en esa labor otros laboratorios, sobre los que puede

obtenerse información concreta en el informe mencionado (3).

En estos últimos años, la OMS, además de proporcionar patrones internacionales y preparaciones de referencia, ha iniciado la formulación y publicación de normas para las sustancias biológicas. La primera serie de normas publicadas en 1959, entre otras, fueron las siguientes: a) Normas generales para fábricas y laboratorios de inspección, y b) Normas para la vacuna antipoliomielítica (inactivada). Estas normas y otras formuladas desde esa fecha por grupos internacionales de expertos han sido publicadas en la Serie de Informes Técnicos de la OMS.

Las normas no son legalmente obligatorias, salvo que el país así lo decida. Varios países las han adoptado por su cuenta, mientras que otros han establecido las suyas propias a base de aquellas. Las normas también pueden utilizarse en el intercambio internacional de productos biológicos y son particularmente valiosas en las compras por países con limitadas instalaciones de control. La OMS trata con todo empeño, directamente y en contacto con los Gobiernos, de fomentar el empleo de estas normas y establecer centros nacionales encargados de esa labor.

Resumen

Las sustancias biológicas —vacunas, anti-sueros y medicamentos análogos— son en general productos que presentan ciertos problemas y posibles peligros en su fabricación,

control y empleo. Debido a los problemas especiales que encierran, estas sustancias se controlan generalmente por separado y de una manera más estricta que la mayoría de las preparaciones “farmacéuticas”.

Para garantizar el verdadero control de cualquier medicamento es indispensable que los países cuenten con leyes y reglamentos que permitan a los laboratorios nacionales de control el desempeño de sus funciones. Es también esencial que los laboratorios de control, gubernamentales o privados, estén debidamente organizados y dotados de personal con la capacitación y conocimientos prácticos necesarios para ejecutar con eficacia las pruebas requeridas. En el texto figura un proyecto de plan para un laboratorio de control de productos biológicos.

La Organización Mundial de la Salud, por conducto de su servicio de patrones biológicos, ha colaborado de manera considerable en la apropiada fabricación y control de productos biológicos. En las reuniones sucesivas de comités se ha establecido un impresionante número de patrones internacionales y de preparaciones internacionales de referencia que, si se usan de manera apropiada, pueden ayudar efectivamente a la producción y control de esas sustancias. En fechas más recientes se ha procedido, por conducto de comités de expertos especialmente reunidos, a la formulación y publicación de requisitos para una serie de sustancias biológicas, así como de las normas generales para el establecimiento de un laboratorio nacional de control. □

REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. *Comité Expertos en Patrones Biológicos. Serie de Informes Técnicos 444, Anexo 3 (Organización de un laboratorio nacional de inspección de sustancias biológicas)*, págs 73-89, 1970.
- (2) Mathews, A. G. *Crónica de la OMS 23 (1): 3-16, 1969.*
- (3) Organización Mundial de la Salud. *Op. cit.*, Anexos 5-8, págs. 93-136.

Control of biological products (Summary)

Biological drugs, i.e. vaccines, antisera and drugs analogous thereto, are in general, products that present difficulties and some potential hazard in their manufacture, control and use. Due to the special problems involved they are generally controlled separately and more stringently than most of the "pharmaceutical" preparations.

To ensure proper control of any drug it is essential that a country have clear cut laws and regulations that will enable the National Control Laboratories to carry out their functions. It is also essential that the control laboratories, whether government or private, be properly organized and that they be adequately staffed by personnel with the necessary training and expertise to perform the requisite tests properly

and efficiently. A proposed schema for a Biologicals Control Laboratory is contained in the text.

The World Health Organization via their Biological Standardization Unit, has done a great deal to aid in the proper manufacture and control of biological drugs. Through successive committees they have already established an impressive number of international standards and international reference preparations which if used properly can materially aid in both the production and control of these products. More recently they have undertaken via specially convened expert committees, the formulation and publication of requirements for a number of biological substances, and also for the general requirements for the development of a national control laboratory.

Controle de produtos biológicos (Resumo)

Os medicamentos biológicos, como vacinas, antissépticos e drogas análogas, encontram geralmente dificuldades e um certo perigo para serem fabricados, controlados e utilizados. Devido aos problemas especiais em questão, são geralmente controlados separadamente, e mais rigorosamente do que a maioria dos preparados "farmacêuticos".

Para que haja um controle adequado de qualquer droga, é necessário que existam leis e regulamentos claramente definidos no país, para que o Laboratório Nacional de Controle possa levar a cabo suas funções. É igualmente essencial que o Laboratório de Controle, seja este de propriedade privada ou do governo, possua uma organização apropriada e pessoal competente com treinamento e conhecimento técnico adequado para que possa realizar os

testes eficientemente. O texto apresenta um projeto de esquema para um Laboratório de Controle de Produtos Biológicos.

A Organização Mundial da Saúde tem auxiliado muito a manufatura e o controle apropriado das drogas biológicas, através de sua Unidade de Padronização Biológica. Um grande número de padrões internacionais e de material de referência de preparados internacionais já foi estabelecido por vários comitês sucessivos, cuja utilização adequada poderá materialmente auxiliar tanto a produção como o controle destes produtos. Recentemente, por meio de reuniões especiais de comitês de expertos, foi iniciada a formulação e publicação de requisitos relativos a substâncias biológicas, bem como para os requisitos gerais para o desenvolvimento de um laboratório nacional de controle.

Le contrôle des produits biologiques (Résumé)

Les produits biologiques, à savoir les vitamines, les antisérum et les substances analogues, sont en général des préparations qui présentent des difficultés et un certain risque latent dans leur fabrication, leur contrôle et leur emploi. En raison des problèmes particuliers qu'ils comportent, elles sont en principe contrôlées séparément et plus rigoureusement

que la plupart des préparations "pharmaceutiques".

Pour assurer un contrôle satisfaisant d'une substance quelconque, il est indispensable qu'un pays dispose de lois et de règlements précis permettant aux laboratoires nationaux de contrôle de remplir leurs fonctions. Il est également important que les laboratoires de

contrôle, qu'ils soient publics ou privés, soient organisés de façon appropriée et qu'ils disposent d'un personnel suffisant ayant la formation et les connaissances indispensables pour effectuer les épreuves nécessaires de façon efficace. Un projet de schéma pour un laboratoire de contrôle biologique figure dans le texte.

L'Organisation mondiale de la Santé, par l'intermédiaire de sa section de standardisation biologique, a joué un rôle important en ce qui concerne la fabrication et le contrôle des substances biologiques. Au moyen de comités

successifs, elle a déjà établi un nombre impressionnant d'étalons internationaux et de préparations internationales de référence qui, s'ils sont utilisés à bon escient, peuvent constituer une aide effective dans le domaine de la production et du contrôle de ces substances. Ils ont entrepris dernièrement, par le truchement de comités d'experts spécialement réunis à cette fin, l'élaboration et la publication de normes pour un certain nombre de substances biologiques, ainsi que pour les conditions générales auxquelles doit répondre l'aménagement d'un laboratoire national de contrôle.

* * *

“La salud empieza en el hogar”

7 de abril de 1973

DIA MUNDIAL DE LA SALUD

25° Aniversario

de la

ORGANIZACION MUNDIAL

DE LA SALUD

1948-1973

* * *

* * *

“Health begins at home”

April 7, 1973

WORLD HEALTH DAY

25th Anniversary

of the

WORLD HEALTH ORGANIZATION

1948-1973

* * *