



Requisitos para Acreditación de Sistemas Nacionales Oficiales para el Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa

Versión 1.0



**Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud**

CENTRO PANAMERICANO DE FIEBRE AFTOSA - PANAFOTSA
Duque de Caxias, Rj - Brasil, agosto de 2002

1. INTRODUCCIÓN

En cumplimiento de las recomendaciones emanadas del VII Seminario Internacional de Vacuna Antiaftosa, realizado en PANAFTOSA, Río de Janeiro, Brasil; entre los días 10 y 14 de setiembre de 2001, donde se manifestó:

- La necesidad de contar con una red de Laboratorios Oficiales de Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa, con capacidad y respaldo para estas acciones.
- La conveniencia que PANAFTOSA actúe como un certificador de Sistemas Oficiales de Control de Calidad y no de partidas individuales de vacuna antiaftosa; tarea que corresponde a los Servicios Oficiales de cada país.
- Se de inicio a la acreditación de Sistemas Oficiales Nacionales de Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa.

Se elaboró con la participación de los países integrantes de la Comisión Sudamericana de Lucha contra la Fiebre Aftosa (COSALFA) el presente documento, el cual contiene los requisitos recomendados para acreditar los Sistemas Nacionales Oficiales para el Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa, de aquellos países que estén interesados en exportar sus vacunas y que así lo soliciten.

El país interesado en obtener la acreditación, lo solicitará por escrito a PANAFTOSA. La solicitud estará acompañada de los documentos que comprueben que el Servicio interesado cuenta con los requisitos mencionados en el presente documento.

En un plazo no mayor a tres semanas a partir de la fecha en que se realiza la solicitud por parte del país, será constituida una comisión de evaluación. Dicha comisión estará formada por tres (3) miembros, siendo uno (1) representante de PANAFTOSA y los otros dos (2) representantes de países de la región diferentes a aquel que solicita la acreditación.

Una vez analizados los respectivos documentos por parte de la Comisión de Evaluación y constatándose que se ajustan a los requisitos, se preparará, de común acuerdo entre los miembros de la Comisión de Evaluación y el Servicio Oficial del país que solicita la acreditación, una agenda de visita al país solicitante.

La comisión se trasladará al país solicitante y, en compañía de un (1) representante del país, que actuará como contraparte, visitará el Sistema Nacional de Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa, entrevistará las personas que considere necesario y realizará una evaluación del Sistema Nacional basándose en los puntos mencionados en este documento.

Los costos de traslado y estadía de los miembros de la Comisión, durante el período de evaluación, serán de responsabilidad del país solicitante.

Después de analizar los documentos y realizar la visita de evaluación, la Comisión preparará un informe donde conste el resultado de la evaluación, la conveniencia o no de acreditar el Sistema evaluado y el plazo de validez de dicha acreditación.

La acreditación otorgada será considerada temporaria, por un plazo máximo de validez de doce (12) meses, a partir del cual la Comisión emitirá su opinión favorable, o los requisitos necesarios a ser cumplidos, para la renovación de dicha acreditación.

El presente documento, recoge los comentarios recibidos de los Servicios Oficiales de los países integrantes de la COSALFA al documento base entregado durante el VII Seminario Internacional de Vacuna Antiaftosa. El mismo servirá como guía para las Comisiones de Evaluación, siendo prevista su actualización y/o modificación cuando solicitado por el Servicio Oficial de los países miembros y/o PANAFTOSA y previa consulta a todos los países miembros de la COSALFA.

2. REQUISITOS LEGALES

- El país deberá contar con una legislación que regule la producción, exigencias de calidad, almacenamiento, distribución, venta, importación y exportación de la vacuna antiaftosa.

- Las normas considerarán:
 01. Los requisitos para registro y habilitación de laboratorios productores de vacuna antiaftosa.
 02. La información técnica requerida para tal finalidad.
 03. Los requisitos para renovación y modificaciones de licencias.
 04. Los requisitos establecidos para proceder al registro de la vacuna antiaftosa.
 05. Los procedimientos de producción de vacuna antiaftosa en el país.
 06. Materias primas utilizadas en la producción de la vacuna antiaftosa.
 07. Los controles de calidad que deben realizarse durante el proceso de producción.
 08. Los controles de calidad internos (por el productor) que deben realizarse sobre el producto final.
 09. Los controles de calidad independientes (Servicio Oficial u otros a determinar por el Servicio Oficial) que deben realizarse sobre el producto final.
 10. Características y periodicidad de las inspecciones a las que están sujetas las instalaciones del fabricante en relación a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y bioseguridad.
 11. Criterios para juzgar la calidad en el producto final envasado exigidos en pruebas de registro y admisión.
 12. Criterios para juzgar la calidad en el producto final envasado exigidos en control de series.
 13. Los procedimientos para distribución comercial.
 14. Los procedimientos para destrucción de partidas de vacuna no aprobadas en el control de calidad.

3. INFRAESTRUCTURA DEL SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD DE VACUNA ANTIAFTOSA

El Sistema de Control de Calidad de Vacuna Antiaftosa, contará con una estructura institucional integrada por servicios de Laboratorio, de Campo y de Inspección.

3.1 LABORATORIO

El Servicio de Laboratorio contará con:

- Instalaciones físicas adecuadas para el desempeño de las actividades de laboratorio y con el nivel de seguridad biológica necesario para garantizar los resultados emitidos por el laboratorio.
- Personal calificado y con experiencia en las actividades bajo su responsabilidad.
- Procedimientos establecidos para recepción y examen de las solicitudes presentadas por el productor de vacuna.
- Procedimientos establecidos para tomar la muestra de vacuna a ser controlada.
- Procedimientos establecidos para efectuar las pruebas con las muestras presentadas, abarcando los siguientes aspectos:
 - inocuidad
 - esterilidad
 - estabilidad
 - características físico-químicas
 - tolerancia
 - composición de la vacuna
 - potencia
 - duración de inmunidad (registro y admisión)
 - selección de animales sensibles.
- Procedimientos establecidos para informe de resultados.
- Procedimientos establecidos para registrar, adjudicar/anular habilitaciones de producción y comercialización de vacunas.
- Procedimientos para actualizar/modificar formulaciones registradas.
- Archivo de documentación

3.2 CAMPO

El Servicio de campo contará con:

- Instalaciones físicas apropiadas para la realización de las actividades inherentes al sector.
- Personal capacitado y con experiencia en las actividades bajo su responsabilidad.
- Procedimientos para registro de fincas proveedoras de animales sensibles.
- Procedimientos para compra y acopio de animales sensibles.
- Procedimientos para el transporte de los animales de prueba.
- Procedimientos para identificación de animales utilizados en prueba de vacuna.
- Procedimientos para el registro de muestras de vacuna a ser controladas.
- Procedimientos para vacunación.
- Procedimientos para control e inspección de fincas proveedoras de animales sensibles.
- Procedimientos para toma de muestras de suero de los animales destinados a pruebas de control.
- Procedimientos para traslado de muestras de suero al laboratorio.
- Procedimientos para registro de datos de actividades realizados.
- Procedimientos para informe de resultados.
- Procedimientos para descarte de animales una vez finalizada las pruebas.

3.3 INSPECCIÓN

El Servicio de Inspección contará con:

- Personal calificado y con experiencia en las actividades bajo su responsabilidad, incluyendo producción de vacuna antiaftosa.
- Procedimientos para realizar inspección de laboratorios fabricantes de vacuna antiaftosa.
- Procedimientos para realizar inspección de fincas proveedoras de animales sensibles.

Anexo 1

TOMA DE MUESTRAS PARA CONTROL

Cada serie a controlarse estará identificada, con la totalidad de los frascos envasados e identificados o almacenados en una forma que permita su identificación individual y fácil acceso a frascos del inicio del proceso de envasado, del período intermedio y del final del proceso. La toma de muestra para el control de serie deberá ser efectuada en forma aleatoria y en un número que sea representativo de las tres etapas del proceso de envasado. Se deberá dejar una contramuestra, de igual tamaño, debidamente identificada y en embalaje inviolable, que el interesado conservará en su poder hasta la fecha de vencimiento de la serie. El tamaño de la muestra a ser seleccionada observará las recomendaciones internacionales vigentes para cada prueba (Oficina Internacional de Epizootias - OIE, 2000; Organización Mundial de la Salud, OMS, Serie de Informes Técnicos N°530, 1973).

PRUEBAS FÍSICO-QUÍMICAS

Serán realizadas pruebas para determinar las siguientes características del producto bajo control:

Tipo de emulsión y estabilidad:

Serán realizadas las pruebas para verificar que el producto presentado a control cuenta con el tipo de emulsión y la estabilidad declaradas por el laboratorio productor en el momento de registro del producto y en el momento de entrega de muestra para control de calidad.

Volúmen de la dosis:

Será determinada por medición en probeta graduada y verificado que los frascos de las diferentes presentaciones cuenten con el volumen mínimo requerido para las dosis especificadas en el rótulo de presentación del producto.

Composición:

Serán realizadas pruebas y se registrarán las siguientes características del producto bajo control:

- Composición antigénica (tipificación viral por prueba de Fijación de Complemento (FC) 50% y/o ELISA – Sandwich indirecto (ELISA-SI).
- Titulación de cada antígeno por prueba de FC 50% y/o ELISA-SI o determinación de masa antigénica (146S).

Los datos resultantes de estas determinaciones serán registrados de acuerdo a los procedimientos establecidos por el Sistema Nacional.

PRUEBAS BIOLÓGICAS

Se realizarán pruebas para verificar:

ESTERILIDAD:

- Procedimientos internacionalmente recomendados.
(Manual OIE 2000)

INOCUIDAD:

- Procedimientos internacionalmente recomendados.
(Manual OIE 2000)

POTENCIA:

1. Características de los animales a emplear:

- Edad entre 18-24 meses o estudios que muestren equivalencia con edades diferentes de esta.
- Procedentes de establecimientos proveedores controlados.
- Susceptibles a fiebre aftosa (ausencia de anticuerpos).
- Homogéneos en características físicas.
- Peso no inferior a 250 kilos.
- Buen estado general de salud.
- Cuarentenados previo a la vacunación en finca bajo estricto control oficial por lo menos 14 días.
- Inequívocamente identificados desde la adquisición hasta el final del período de prueba (descarte).

2. Vacunación

Las vacunas a ser controladas deberán ser codificadas por el Servicio Oficial de Control de Vacuna, para contribuir a la imparcialidad del proceso.

Los animales utilizados en la prueba serán aleatorizados evitándose, siempre que posible, la inclusión de la totalidad de los animales provenientes de un mismo proveedor.

Se recomienda incluir, en la prueba de potencia, una vacuna de Referencia, seleccionada por el Servicio Oficial de Control de Vacuna, que sea de potencia conocida por el Servicio y que dicha potencia permita detectar variabilidades, caso se presenten, en la prueba a campo. La vacuna de Referencia será sometida al mismo procedimiento de control que las vacunas en prueba, y será mantenida observando su período de validez.

Se realizará una toma de muestra de suero previo a la vacunación (cero día) y al final del período. Los sueros serán divididos en por lo menos 3 fracciones. Una de las fracciones será utilizada para realización de pruebas por parte del Servicio Oficial, otra será entregada al laboratorio productor de la vacuna en prueba y la tercera quedará guardada, bajo custodia del Servicio Oficial, para ser usada en casos de repetición de pruebas.

El Servicio Oficial realizará pruebas en las muestras de suero de cero y 28-30 días pos vacunación (de bovinos vacunados y controles) para identificación de anticuerpos inducidos por proteínas no estructurales mediante prueba ELISA 3ABC/EITB y para identificación y titulación de anticuerpos estructurales por prueba ELISA – Competición Fase Líquida (ELISA-CFL).

Los sueros de cero día deben ser negativos en pruebas para identificación de anticuerpos de Fiebre Aftosa (proteínas estructurales y no estructurales). Animales positivos deberán ser excluidos del grupo de bovinos seleccionados para prueba de control de calidad de vacuna antiaftosa.

Los sueros de 30 días pos vacunación también serán estudiados para identificar anticuerpos de Fiebre Aftosa (proteínas estructurales y no estructurales). La identificación de anticuerpos para proteínas no estructurales en animales vacunados, deberá ser interpretada de acuerdo a las normas del país. Se recomienda incrementar los esfuerzos de trabajos en colaboración con la industria productora de vacunas antiaftosa, para que el biológico producido no induzca este tipo de anticuerpos una vez aplicado en el animal sensible.

3. Prueba directa Protección a la Generalización Podal (PGP)

3.1 Realización de la prueba de PGP:

Son utilizados 16 bovinos vacunados y 2 bovinos control sin vacunar, con las características descritas en el ítem 1 de Potencia del anexo 3.

A los 28 días pos vacunación los 18 bovinos, son desafiados con 10^4 Dosis Infecciosa bovino 50% (DIB_{50%}) via intradérmica en la superficie dorsal de la lengua. El virus utilizado en el desafío, deberá contar con titulación previa para determinar la patogenicidad del virus (generalización en 48h - 72h), así como el título infeccioso en bovinos, en cultivos celulares y/o en ratones lactantes. En cada prueba de PGP, deberán confirmarse laboratorialmente las dosis infecciosas inoculadas así como la identidad del virus inoculado y de aquel aislado de los epitelios vesiculares de los animales con lesión.

La lectura final de la prueba se realiza 7 días post desafío, observándose la presencia de lesiones de generalización podal en animales testigos y vacunados.

3.2 Interpretación:

Los bovinos controles deben presentar lesiones podales como máximo 72h después del desafío con 10^4 DIB_{50%}.

Presencia de lesión podal en bovino vacunado es considerado como no protegido.

3.3 Regla de decisión:

3.3.1 Vacuna aprobada: 12 o más bovinos protegidos en el grupo de 16 vacunados.

3.3.2 Vacuna rechazada: menos de 10 bovinos protegidos en el grupo de 16 vacunados.

3.3.3 Repetición de prueba: entre 10 y 11 bovinos protegidos de 16 vacunados.

4. Prueba indirecta ELISA-Competición Fase Líquida (CFL) Expectativa Porcentual de Protección (EPP) (ELISA – CFL/EPP)

4.1 Realización de la prueba con 30 bovinos.

Son utilizados 32 bovinos vacunados y 2 controles.

Los sueros tomados a los 28-30 dpv, serán titulados por ELISA-CFL (según protocolo de prueba adjunto), se eliminarán los dos sueros con títulos extremos, juzgándose la vacuna con los 30 restantes.

4.1.1 Regla de decisión:

4.1.1i Vacuna aprobada: promedio de EPPs del grupo de los 30 bovinos mayor o igual a 70%.

4.1.1ii Vacuna rechazada: promedio de EPPs del grupo de los 30 bovinos menor a 60%.

4.1.1iii Con derecho a segunda etapa de control:

promedio de EPPs del grupo de los 30 bovinos menor a 70% e igual o mayor a 60%.

4.1.1iv En segunda etapa de control se vacunan 16 nuevos animales, se toma el suero a los 28 dpv y se calcula el promedio de EPPs del grupo de 46 bovinos.

- Vacuna aprobada: promedio de EPPs del grupo de 46 igual o mayor a 68%.
- Vacuna rechazada: promedio de EPPs del grupo de 46 bovinos menor a 68%.

4.2 Realización de la prueba con 16 bovinos.

Son utilizados 18 bovinos vacunados y 2 controles.

Los sueros tomados a los 28-30 dpv, serán titulados por ELISA-CFL (según protocolo de prueba adjunto), se eliminarán los dos sueros con títulos extremos, juzgándose la vacuna con los 16 restantes.

4.1.1 Regla de decisión:

4.1.1i Vacuna aprobada: promedio de EPPs del grupo de los 16 bovinos mayor o igual a 75%.

4.1.1ii Vacuna rechazada: promedio de EPPs del grupo de los 16 bovinos menor a 62.5%.

4.1.1iii Con derecho a repetición de prueba:

promedio de EPPs del grupo de los 16 bovinos menor a 75% e igual o mayor a 62.5%.

En el caso de utilización de otro sistema indirecto de evaluación, enviar los antecedentes que permitan evaluar su equivalencia.