

**REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA**

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

Regulación No.40/2006

**REQUISITOS QUÍMICOS – FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS PARA EL REGISTRO
DE PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS OBTENIDOS A PARTIR DE
PLANTAS TRANSGÉNICAS.**

✉ Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, CP 11600, Apdo. Postal 16065, Ciudad de La Habana, CUBA
☎ (537) 271 88823, Fax: (537) 271 4023, e-mail: cecmec@cecmec.sld.cu

CONTENIDO

1.	GENERALIDADES.....	3
2.	DEFINICIONES.....	5
3.	CARACTERIZACIÓN, ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE MATERIALES.....	7
4.	CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO DE INTERÉS.....	10
5.	PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	11
5.1	Descripción del Proceso Productivo.....	11
5.2	Control de Pasos Críticos e Intermedios.....	12
5.3	Validación.....	12
5.4	Locales y equipamiento.....	13
5.5	Evaluación de la seguridad del proceso.....	13
6.	ESPECIFICACIONES y Control DE LA CALIDAD del Compuesto de Interés.....	13
7.	Consistencia del proceso de Producción.....	14
8.	Estudios de Estabilidad.....	14
9.	Consideraciones Especiales para Vacunas Comestibles.....	14
10.	Bibliografía.....	15

1. GENERALIDADES.

- 1.1. La obtención de productos biofarmacéuticos a partir de plantas transgénicas o genéticamente modificadas, es una tecnología novedosa y prometedora. Representa una vía alternativa a la fermentación, con la cual se disminuye el costo del proceso y los riesgos de contaminación con patógenos nocivos para los humanos se minimizan.
- 1.2. El objetivo de este documento es establecer los aspectos a considerar en la confección de la documentación Químico – Farmacéutica y Biológica para proteínas con actividad farmacológica, que constituyen el ingrediente farmacéutico activo de medicamentos biológicos y para las llamadas vacunas comestibles “*edibles vaccines*”, obtenidas a partir de plantas genéticamente modificadas por integración estable de uno o varios transgenes en su genoma o mediante la utilización de los virus como vectores.
- 1.3. Es aplicable además, a compuestos obtenidos por esta tecnología que no constituyan el ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo anticuerpos monoclonales utilizados como reactivos; a fármacos de origen no proteico y a otras sustancias de naturaleza similar empleadas en el proceso de producción de medicamentos.
- 1.4. Debe señalarse que en los casos antes mencionados será preciso considerar los lineamientos incluidos en este documento como complemento de las regulaciones específicas aprobadas o adoptadas por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
- 1.5. Este documento normativo es una regulación complementaria de los Requisitos para la inscripción, renovación y modificación del Registro Sanitario de Medicamentos, puestos en vigencia según la Resolución Ministerial No. 168 del 5 de octubre del 2000, por lo que la información deberá incluirse en la Parte II Información Químico-Farmacéutica y Biológica del expediente del medicamento para el que se solicita el trámite.
La documentación vinculada a la información administrativa, a los aspectos químicos - farmacéuticos - biológicos del producto terminado y a los estudios preclínicos y clínicos se elaborará en concordancia con los lineamientos antes mencionados.
- 1.6. Es importante señalar, que los estudios preclínicos como vía para evaluar la seguridad del producto con relación a componentes propios de la planta que puedan ser tóxicos (alcaloides, por ejemplo) y determinar la dosis en el caso de las vacunas comestibles, adquieren un valor relevante en este contexto.
- 1.7. De acuerdo con la preocupación a nivel internacional, sobre posibles riesgos para el medioambiente al cultivar especies transgénicas, es imprescindible presentar la certificación o licencia emitida por las instituciones correspondientes avalando que las instalaciones y áreas integradas al proceso son seguras desde este punto de vista, así como la aprobación de los herbicidas y/o plaguicidas empleados.
- 1.8. Todo el proceso productivo para la obtención del ingrediente farmacéutico activo (IFA) deberá desarrollarse en estricto cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos y las instalaciones donde se realiza dicho proceso, deben disponer de la certificación o licencia correspondiente emitida por las autoridades competentes.
Cuando se trate de compuestos que se utilizarán como reactivos, no es necesario disponer de dicha licencia, aunque el CECMED en caso que lo considere procedente puede inspeccionar las instalaciones de manera independiente o dentro del proceso de licenciamiento del IFA o del medicamento en forma de producto terminado.
- 1.9. Es preciso declarar la fuente de obtención del compuesto de interés o sea la planta transgénica utilizada como biorreactor en la literatura interior (prospecto) y en la hoja informativa, que acompañan al producto terminado.

- 1.10. Deberán consultarse además, las regulaciones vigentes relacionadas con algunos aspectos específicos que se mencionan en este documento, emitidas por el CECMED o adoptadas de Autoridades Reguladoras de Medicamentos como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Estados Unidos de América), Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMA, Comunidad Europea) y de organismos internacionales como Conferencia Internacional de Harmonización (ICH).
- 1.11. Cualquier modificación a lo establecido en esta Regulación, debe ser acordada previamente con el CECMED y se analizará, caso a caso.

2. DEFINICIONES

En el contexto del documento normativo se utilizan términos con el significado que se define a continuación.

- 2.1. **ADN:** Ácido desoxirribonucleico. Macromolécula orgánica cuya estructura tiene la forma de una "doble hélice", que actúa en el almacenamiento y transferencia de la información genética. Es la unidad elemental a partir de la cual se conforman los genes.
- 2.2. **ARN:** Ácido ribonucleico. Macromolécula orgánica monocatenaria, que se forma a partir de una cadena de ADN por un proceso denominado transcripción y es fundamental en los procesos de síntesis de proteínas. En algunos virus es también el portador del código genético.
- 2.3. **Antinutriente:** Sustancias presentes en los alimentos que inhiben o bloquean importantes rutas metabólicas, especialmente la digestión, de modo que se reduce la asimilación de nutrientes como proteínas, minerales y vitaminas.
- 2.4. **Banco Vegetal Maestro:** Estructuras conservadas en contenedores o recipientes bajo condiciones definidas, capaces de generar una nueva planta. Puede tener naturaleza transgénica si las estructuras se toman de representantes desarrolladas a partir del material de propagación vegetal y no transgénico si se toman de la planta hospedera. Sirven de partida para la confección del Banco Vegetal de Trabajo.
- 2.5. **Banco Vegetal de Trabajo:** Estructuras tomadas de representantes desarrolladas a partir del Banco Vegetal Maestro capaces de generar una nueva planta. Conservadas en contenedores o recipientes bajo condiciones definidas. Destinadas a utilizarse en el proceso de producción (etapa de siembra). Puede tener naturaleza transgénica o no transgénica.
- 2.6. **Banco Maestro Viral:** Cantidad de virus recombinante caracterizada y de composición uniforme derivada de la cepa de producción, conservada bajo condiciones definidas. Sirve de partida para la confección del Banco de Trabajo Viral.
- 2.7. **Banco de Trabajo Viral:** Cantidad de virus recombinante caracterizada y de composición uniforme derivada del Banco Maestro Viral, conservada bajo condiciones definidas. Se utiliza en el proceso de producción (etapa de siembra).
- 2.8. **Biomasa:** Material vegetal cosechado que se emplea en el procesamiento primario.
- 2.9. **Compuesto de interés:** Molécula a obtener como resultado de la transformación genética.
- 2.10. **Explante:** Fragmento de tejido vegetal utilizado para cultivo de tejidos.
- 2.11. **Impureza:** Cualquier componente presente en el ingrediente farmacéutico activo o producto terminado, que no es el compuesto de interés, una sustancia relacionada, ni excipiente. Se clasifican en relacionadas al proceso y relacionadas al producto.
 - **Relacionadas al proceso:** Aquellas que se derivan del proceso de producción específicamente del material de propagación vegetal, del medio de siembra, del procesamiento primario y la purificación.
 - **Relacionadas al producto:** Variantes moleculares del compuesto de interés pero sus propiedades difieren con respecto a actividad, eficacia y seguridad.
- 2.12. **Material de propagación vegetal:** Material vegetal de naturaleza transgénica capaz de generar una planta y a partir del cual se confecciona el Banco Vegetal Maestro (por ejemplo: semillas). Se obtiene de la planta transgénica resultante de la modificación por integración estable de uno o varios transgenes en su genoma.

- 2.13. **Planta hospedera:** Planta de naturaleza no transgénica de la cual se toma el explante que será manipulado para originar el material de propagación vegetal o de la cual se toman las estructuras que conformarán los bancos vegetales para transformación mediada por virus vegetales.
- 2.14. **Planta Transgénica:** Planta a la que se le inserta un gen o varios, pertenecientes a representantes de la misma especie o de otras, utilizando las técnicas del ADN recombinante. Se denomina también planta genéticamente modificada.
- 2.15. **Plásmido:** Segmento circular extracromosomal de ADN presente en la mayoría de las especies bacterianas. Puede contener gen(es) de resistencia a antibióticos y poseen la capacidad de replicarse de forma autónoma y de integrarse al genoma de la célula huésped.
- 2.16. **Procesamiento Primario:** Conjunto de operaciones realizadas al producto cosechado (biomasa) para extraer el compuesto de interés de los tejidos vegetales, con el objetivo de purificarlo después o conjunto de operaciones, que pueden ser similares a las empleadas en la industria alimenticia, realizadas a los órganos comestibles para obtener una forma terminada que contenga el compuesto de interés.
- 2.17. **Producto intermedio:** Material parcialmente procesado que debe transitar por pasos posteriores del proceso de producción, para convertirse en el producto final de la etapa.
- 2.18. **Sustancias relacionadas:** Variantes moleculares del compuesto de interés formadas durante el proceso de producción y/o el almacenamiento. Son activas, sus propiedades son comparables a las del compuesto de interés, pero no poseen efectos deletéreos sobre la seguridad y eficacia del producto final. No se consideran impurezas.
- 2.19. **Vacunas comestibles:** Referida a la expresión de un antígeno en un órgano comestible de la planta que constituirá su sistema de liberación o que puede ser parcialmente procesado.
- 2.20. **Vector:** Fragmento de ADN que puede dirigir su propia replicación dentro de una célula huésped y al que pueden agregarse otras moléculas de ADN para acrecentarlo. Puede integrarse al genoma de la célula huésped y mantenerse en esta forma durante el crecimiento y multiplicación.
- 2.21. **Vector de expresión:** Vector que contiene la secuencia codificadora para una proteína recombinante y los elementos necesarios para su expresión.

3. CARACTERIZACIÓN, ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE MATERIALES.

Con relación a los materiales biológicos de partida el solicitante presentará la información correspondiente a:

3.1 Material genético:

- a) Fuente de la célula donante del ADN de interés.
- b) Función y estructura natural de la proteína en el organismo donante.
- c) Descripción del proceso de obtención del ADN de interés a partir de la célula donante (cuando proceda).
- d) Descripción de la metodología utilizada en el clonaje.
- e) Métodos y criterios de selección del clon de interés (cuando proceda).
- f) Condiciones de trabajo (composición del medio de cultivo, tiempo, temperatura).
- g) Verificación de la secuencia y determinar la pureza.

3.2 Vector de expresión:

- a) Construcción del vector de expresión.
- b) Componentes y la función de cada uno.
- c) Secuencia de nucleótidos del gen de interés.
- d) Mapa del vector.
- e) Alguna secuencia necesaria para la expresión en bacterias o algún cambio necesario para la expresión en plantas.
- f) Otras proteínas para las que codifique el vector.

Esta información es válida también para los vectores intermedios en el caso de transformación mediada por el *Agrobacterium tumefaciens* o por virus vegetales.

3.3 Planta hospedera.

- a) Género, especie, familia, variedad, nombre común.
- b) Condiciones de cultivo (localidad, suelos, época del año).
- c) Características fenotípicas, momento y duración de la floración, momento y método de cosecha, etc.
- d) Órgano de la planta de donde se tomó el explante.
- e) Justificación de la selección de la planta (ventajas, desventajas).
- f) Algún órgano donde se acumulen toxinas. Información de éstas.

Esta información, excepto el inciso (d) es válida para el caso de transformación mediada por virus vegetales.

3.4 Planta para retrocruce y/o cruce (cuando proceda).

- a) Género, especie, familia, variedad, nombre común.

- b) Condiciones de cultivo (localidad, suelos, época del año).
- c) Características fenotípicas, momento y duración de la floración, momento y método de cosecha, etc.

3.5 Material de Propagación Vegetal

3.5.1 Diagrama de flujo del proceso de obtención del material de propagación vegetal.

3.5.2 Descripción detallada del proceso. Tener en cuenta como mínimo:

- a) Método de transformación del explante vegetal de partida.
- b) Si se utiliza algún patógeno o secuencias nucleotídicas de un patógeno, deberá identificarse (descripción, cepa, gen(es) involucrados). Si se elimina o remueve alguna secuencia patogénica antes de la transformación, debe describirse el cambio. Método para remover el patógeno del material transformado si se utilizó en el proceso.
- c) Metodología y criterios de selección del material vegetal exitosamente transformado.
- d) Medio para cultivo in - vitro, al igual que las condiciones (temperatura, tiempo, régimen de iluminación).
- e) Momento a partir del cual cambian las condiciones de cultivo. Descripción del proceso, nuevas condiciones (temperatura, tiempo, régimen de iluminación, suelos, entre otras).
- f) Tipo de fertilizante, plaguicida, herbicida.
- g) Esquema de aplicación de la fertilización, riego y control de plagas.
- h) Tiempo óptimo y vía para la polinización; número de generaciones. Metodología y criterios de selección de la planta de interés en cada etapa.
- i) Medidas para evitar flujo de polen y/o dispersión de las semillas.
- j) Descripción fenotípica de la planta transgénica final.
- k) Tiempo y procedimiento para la cosecha del material de interés.
- l) Control de la presencia del gen de interés, número de copias, lugar de inserción, inserción parcial o completa y del porcentaje de expresión de la proteína.
- m) Datos que demuestren la distribución de la proteína en la planta (tallo, hojas, frutos, semillas). Si es inducible, especificar si se expresa en el tejido adecuado.

3.6 Virus Recombinante (para transformación mediada por virus de vegetales)

- a) Taxonomía (familia, género, cepa)
- b) Tipo de virus (ARN o ADN)
- c) Hospederos naturales.
- d) Mecanismo de transmisión.
- e) Interacción con otros virus en condiciones agrícolas.
- f) Metodología para la incorporación del transgen, criterios de selección de la cepa de producción.
- g) Control de la presencia del gen de interés, lugar de inserción, inserción parcial o completa y del porcentaje de expresión de la proteína.

n) Método para purificar el virus.

3.7 Sistema de Bancos.

3.7.1 Banco Vegetal Maestro (BVM) y Banco Vegetal de Trabajo (BVT).

Deberá presentarse la descripción del proceso de obtención de los bancos teniendo en cuenta como mínimo:

- a) Características del suelo, condiciones ambientales (temperatura, régimen de iluminación), tiempo de crecimiento.
- b) Tipo de fertilizante, plaguicida, herbicida.
- c) Esquema de aplicación de la fertilización y riego.
- d) Tiempo óptimo y vía para la polinización; número de generaciones.
- e) Tiempo y procedimiento para la cosecha del material de interés.
- f) Número de unidades que conforman los bancos; el tipo de envase utilizado y el contenido de cada uno. Código.
- g) Código del BVM a partir del cual se origina el BVT.
- h) Condiciones de conservación (temperatura, humedad, tiempo).
- i) Especificaciones de calidad, debe incluir entre otras:
 - 1. identidad (planta deseada; gen y/o proteína de interés).
 - 2. pureza (calidad sanitaria; ausencia de otro tipo de material vegetal).
 - 3. viabilidad (ensayo de germinación).
- j) Período de rechequeo y pruebas que se realizan antes de utilizarlos.

Adjuntar certificados de calidad.

3.7.2 Banco Maestro Viral (BMV) y Banco de Trabajo Viral (BTV).

Descripción del proceso de obtención de los bancos virales teniendo en cuenta como mínimo:

- 5.1.1. Número de unidades que conforman los bancos, el tipo de envase utilizado y el contenido de cada uno. Código.
- 5.1.2. Código del BMV a partir del cual se origina el BTV.
- 5.1.3. Condiciones de conservación.
- 5.1.4. Especificaciones de calidad, debe incluir entre otras:
 - 1. identidad (cepa viral; gen y/o proteína de interés).
 - 2. pureza (esterilidad, micoplasma).
 - 3. título viral.
 - 4. porcentaje de expresión de la proteína de interés.
- 5.1.5. Período de rechequeo y pruebas que se realizan antes de utilizarlos.

Adjuntar certificados de calidad.

3.7.3 Evaluación de la estabilidad según corresponda del:

- a) material de propagación vegetal en las condiciones de conservación de los bancos y en un número de generaciones mayor que las de trabajo o ciclos apropiados (en caso de reproducción vegetativa).
- b) vector viral en las condiciones de conservación de los bancos y en un número de pases mayor que los de trabajo.

4. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO DE INTERÉS.

El solicitante presentará información de la caracterización del compuesto de interés que avale su identidad, fortaleza y pureza según:

- 4.1 Propiedades físico – químicas (composición aminoacídica, punto isoeléctrico, patrón de isoformas, peso molecular, identificación de las sustancias relacionadas presentes, etc).
- 4.2 Actividad Biológica.
- 4.3 Propiedades inmunológicas (cuando proceda).
- 4.4 Determinación de pureza.
 - 4.4.1 Cuantificación de las sustancias relacionadas.
- 4.5 Determinación de impurezas.

Relacionadas al proceso:

- a) Derivadas del sustrato vegetal (proteínas, DNA, carbohidratos, alcaloides, otros componentes de la célula vegetal).
- b) Derivadas del medio de siembra (fertilizantes, plaguicidas, metales pesados, sales inorgánicas, toxinas derivadas de: hongos, bacterias, micoplasmas).
- c) Derivadas del procesamiento primario y la purificación (reactivos químicos y bioquímicos, buffers, solventes, transportadores, ligandos, etc).

Relacionadas al producto:

- d) Fragmentos.
- e) Otras formas modificadas (deamidadas, oxidadas, isómeros, puente disulfuro erróneo, forma conjugada alterada: glicosilada, fosforilada).
- f) Agregados.

- 4.5.1 Identificación de las impurezas presentes.

- 4.5.2 Cuantificación de las impurezas presentes.

Deberán suministrarse los resultados analíticos para lotes utilizados en ensayos preclínicos, clínicos, estudios de estabilidad y/o para demostrar consistencia del proceso.

- 4.6 Cuantificación del compuesto de interés.

5. PROCESO DE PRODUCCIÓN

Del proceso de producción el solicitante presentará la información correspondiente a:

5.1 Descripción del Proceso Productivo.

5.1.1 Descripción del sistema de identificación de lotes. Definición de lote por etapas (siembra, cosecha, procesamiento primario, purificación); incluso cuando se realicen mezclas. Escala o tamaño de lote.

5.1.2 Diagrama de flujo donde aparezca cada paso del proceso de siembra y cosecha, así como los pasos intermedios, se identifiquen los puntos críticos y aquellos monitoreados durante el proceso.

5.1.2.1 Descripción de cada paso del proceso de siembra y cosecha. Incluir entre otros:

- a) Condiciones del área de cultivo (dimensiones del terreno; si se utilizan casas de cultivo o es a campo abierto; utilización anterior del terreno y posterior a la cosecha).
- b) Condiciones ambientales (estación del año, meses, temperatura promedio, humedad relativa promedio, régimen de lluvia, plantaciones colindantes).
- c) Equipos y materiales.
- d) Características del suelo.
- e) Tipo de fertilizante, plaguicida, herbicida.
- f) Atenciones al cultivo (esquema de aplicación de la fertilización, el riego, labores de escarde, entre otras).
- g) Tiempo óptimo para la inoculación con el virus (para transformación mediada por virus vegetales); método.
- h) Tiempo óptimo para la polinización; método o vía (cuando proceda).
- i) Controles durante la expansión agrícola para el porcentaje de expresión de la proteína de interés, detección de agentes patógenos.
- j) Tiempo óptimo para la cosecha: especificar momento del día y frecuencia.
- k) Controles a la biomasa para detectar y/o cuantificar el componente activo, agentes adventicios, contaminantes e impurezas.
- l) Condiciones y tiempo de conservación de la biomasa antes de procesar (cuando proceda).
- m) Transportación de la biomasa al área de almacenamiento o hacia donde continúa el proceso. Tipo de envase utilizado (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc).
- n) Tratamiento que recibe el área de siembra en el período post- cosecha, al igual que el equipamiento y los contenedores empleados en la cosecha.

5.1.3 Diagrama de flujo donde aparezcan las operaciones del Procesamiento Primario, se identifiquen los puntos críticos y aquellos monitoreados durante el proceso.

5.1.3.1 Descripción de cada etapa y paso intermedio involucrado. Incluir entre otros:

- a) Reactivos, soluciones, buffers, equipos y materiales. Parámetros operacionales.
- b) Traslado de material entre pasos, equipos, locales o instalaciones.

- c) Condiciones de conservación (temperatura), tiempo, tipo de envase utilizado (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc) para productos (intermedio o final de la etapa, cuando proceda).

5.1.4 Diagrama de flujo donde aparezcan las operaciones de Purificación, se identifiquen los puntos críticos y aquellos monitoreados durante el proceso.

5.1.4.1 Descripción de cada etapa y paso intermedio involucrado. Incluir entre otros:

- a) Reactivos, soluciones, buffers, equipos y materiales. Parámetros operacionales.
- b) Volumen, pH, tiempo de procesamiento, tiempo de retención, temperatura, patrón de elusión, fracción seleccionada, para cada paso cuando proceda.
- c) Procedimiento para el traslado de material entre cada paso, equipos, áreas o edificios.
- d) Condiciones de uso y reuso de las columnas y membranas.
- e) Procedimiento y criterios para el reproceso.
- f) Condiciones de conservación (temperatura), tiempo, tipo de envase utilizado (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc) para productos (intermedio o final de la etapa, cuando proceda).

5.2 Control de Pasos Críticos e Intermedios.

5.2.1 Establecer de cada punto crítico señalado en los diagramas de flujo, los controles, el criterio que lo justifica y las especificaciones.

5.2.2 Información sobre la identificación de productos intermedios, los controles y especificaciones.

5.2.3 Justificación experimental o de la literatura (si es el caso) de los criterios de selección de:

- a) Condiciones de almacenamiento de los productos intermedios (estudio de estabilidad; chequeo antes del uso).
- b) Tiempo óptimo de cosecha.
- c) Fertilizante; cantidad a utilizar y el esquema de aplicación.
- d) Plaguicidas; cantidad a utilizar y el esquema de aplicación.
- e) Herbicida; cantidad a utilizar y el esquema de aplicación.
- f) Criterios que demuestren que la inducción de la expresión de la proteína es óptima (si es el caso).
- g) Especificaciones, límites y criterios de aceptación para la composición del suelo, así como de los contaminantes (metales pesados, residuos de fertilizantes, plaguicidas, herbicidas; etc.).

Los incisos (b), (c), (d) y (e) son aplicables también a los bancos vegetales si la información relacionada es diferente a del proceso productivo.

5.3 Validación.

Incluir los estudios de validación y/ o evaluación de:

- 5.3.1 Del proceso del productivo especialmente el proceso de purificación e incluir los reprocesos.
- 5.3.2 Uso, reuso y regeneración de las columnas y membranas.

5.4 Locales y equipamiento.

- 5.4.1 Diagrama ilustrativo del flujo de producción donde se especifique el movimiento de materias primas, desechos, personal, productos intermedios dentro y fuera de los locales de producción.
- 5.4.2 Información sobre locales adyacentes que puedan afectar la integridad del producto.
- 5.4.3 Información sobre otros productos elaborados o manipulados en estos locales.
- 5.4.4 Descripción resumida de los equipos que entran en contacto con el producto de interés de cada etapa. Especificar si son dedicados o multipropósito.
- 5.4.5 Descripción resumida de la preparación, limpieza, esterilización y almacenamiento de equipos específicos y materiales.
- 5.4.6 Información de los procedimientos (limpieza, plan de producción) y características de diseño (clasificación de las áreas) para evitar contaminación o contaminación cruzada de locales y equipos donde se prepara el banco vegetal y donde transcurre el proceso de manufactura.

5.5 Evaluación de la seguridad del proceso.

Deberá aportarse información sobre:

- 5.5.1 Medidas tomadas para evitar flujo de polen y/o dispersión de las semillas del cultivo hacia el medio circundante y viceversa.
- 5.5.2 Las posibles plagas y enfermedades que afectan el cultivo y las fuentes potenciales de contaminación.
- 5.5.3 Medidas tomadas para evitar la contaminación con agentes adventicios no virales, monitoreo en estados apropiados de la producción y métodos de control.
- 5.5.4 Monitoreo en estados apropiados del proceso de manufactura para detectar contaminación con agentes virales vegetales; los métodos de control.

6. ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE LA CALIDAD DEL COMPUESTO DE INTERÉS.

De los ensayos utilizados para el control de la calidad del compuesto de interés, el solicitante presentará información correspondiente a:

6.1 Especificaciones y criterio que las justifica para:

- 6.1.1 Características organolépticas.
- 6.1.2 Identificación del compuesto de interés.
- 6.1.3 Determinación de pureza.
- 6.1.4 Determinación de impurezas (para cada una y el total de ellas).
- 6.1.5 Cuantificación del compuesto de interés.
- 6.1.6 Otras especificaciones como pirógenos, esterilidad, control microbiológico (si procede).

6.2 Descripción y la justificación de la selección de las técnicas analíticas utilizadas para evaluar las especificaciones establecidas.

6.3 Validación de las técnicas analíticas anteriormente descritas.

6.4 Los materiales de referencia utilizados en el análisis del compuesto de interés (número de lote; caracterización; estudio de estabilidad; si se calibró contra patrón internacional o se utilizó en la clínica).

7. CONSISTENCIA DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.

Con respecto a la consistencia del proceso de obtención del compuesto de interés deberá presentarse la siguiente información:

- 7.1 Los resultados de la comprobación de especificaciones de 5 lotes consecutivos de producción, que demuestren consistencia. Adjuntar los certificados de calidad.
- 7.2 Evaluación comparativa, del rendimiento de compuesto de interés obtenido a partir de una cantidad de material cosechado, en un área determinada, para cosechas dentro de un lote de siembra y/o para cosechas de diferentes lotes de siembra. Debe analizarse además, el rendimiento y el cumplimiento de las especificaciones por etapas (cosecha, procesamiento primario, purificación).

8. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Se aportará información sobre la evaluación de la estabilidad del compuesto de interés en el envase y condiciones de almacenamiento propuestas. El diseño del estudio y la documentación a presentar debe ajustarse a las regulaciones vigentes emitidas por el CECMED o a las adoptadas pertenecientes a ICH, EMEA y FDA.

9. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA VACUNAS COMESTIBLES.

La información relacionada con los materiales biológicos de partida, el proceso de producción (etapas de siembra y procesamiento primario), el control del compuesto de interés, la consistencia del proceso y los estudios de estabilidad se confeccionará en correspondencia con los acápites descritos en este documento.

Específicamente en el acápite Material de Propagación Vegetal, además de la descripción fenotípica de la planta transgénica, deberá aportarse información sobre la comparación con la planta no modificada respecto al perfil de nutrientes, compuestos tóxicos, antinutrientes.

No podrán utilizarse plantas que presenten compuestos que resulten alergénicos, de lo contrario deberá presentarse la autorización de la Autoridad Reguladora competente.

Este tipo de producto (vacuna comestible) puede estar sujeto a requisitos adicionales que se establezcan con posterioridad a la aprobación de la presente Regulación.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. PNO:07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones, CECMED, 1995.
2. Quality of biotechnological products: Analysis of the expression construct in cells used for production of r- DNA derived products, ICH, 1997.
3. Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological / biological products ICH, 1997.
4. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological / biological products, ICH, 1999.
5. The Common Technical Document. Module 2: Quality Overall Summary (QOS). Module 3: Quality, ICH, 2000.
6. Monoclonal Antibodies used as reagents in drug manufacturing (Guidance for Industry), FDA, 2001.
7. Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants (draft), EMEA, marzo del 2002.
8. Drugs, Biologics, and Medical Devices derived from bioengineered plants for use in humans and animals (draft guidance), FDA, septiembre 2002.
9. Guideline for the safety assessment of novel foods, volume II Genetically Modified Microorganism and Plants, Health Canada, September 1994.
10. "Content and format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product", Guidance for Industry, FDA, 1999, www.fda.gov/cber/guidelines.htm.
11. "Engineered Plants", Guy Cardineau, Plant – Derived Biologics Meeting, 5/abril/2000.
12. "Shed and spread of transgenes", Hammond John, Plant – Derived Biologics Meeting, 5/abril/2000.
13. "Compliance with cGMPs", Brennan Michael Plant – Derived Biologics Meeting, 6/abril/2000.
14. "Gene Clonig Part 1: The mechanics of Recombinant DNA", Don Lee, Lybrary of Crop Technology Lesson, www.croptechnology.unl.edu.
15. "Gene Cloning Part 2: Making and Screeing Gene Libraries", Don Lee, Patty Hain, Lybrary of Crop Technology Lesson, www.croptechnology.unl.edu.
16. "Transformation 1: Tissue Culture" Don Lee, Patty Hain, Lybrary of Crop Technology Lesson, www.croptechnology.unl.edu.
17. "Transformation 2: Transformation Methods", Don Lee, Patty Hain, Lybrary of Crop Technology Lesson, www.croptechnology.unl.edu.
18. "Backcross Breeding 2: The backcrossing process", Don Lee, Patty Hain, Lybrary of Crop Technology Lesson, www.croptechnology.unl.edu.
19. "Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos", Sharapin Nikolai, 1^{ra} edición marzo, 2000.
20. "Plant Derived Vaccines: Regulatory and Enviromental Issues", Friede Martin, Plant-Derived Vaccines and Antibodies: Potential and Limitations, International Symposium 21-24 march 2004.