

BUENOS AIRES, 23 de mayo de 2012

VISTO el expediente N° 1-2002-4638000068/12-9 y las funciones asignadas a este INSTITUTO NACIONAL CENTRAL UNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) por la Ley N° 24.193 (t.o. Ley N° 26.066), el Decreto N° 512/95 (t.o. Decreto N° 1949/06) y las Resoluciones del Ministerio de Salud N° 610/07 y N° 1480/11; y

CONSIDERANDO

Que en el marco de las normas señaladas en el visto, este Organismo Nacional resulta competente para regular los procesos vinculados a la utilización de células de origen humano para su implante en seres humanos, garantizando que los mismos sean operados bajo programas de garantía de calidad, como así también determinar las condiciones edilicias, ambientales y de seguridad física y biológica que deben reunir los establecimientos involucrados.

Que el avance científico de los últimos años ha conducido al desarrollo de terapias avanzadas, como la celular y la medicina regenerativa, áreas imbuidas de reconocido espíritu innovador, aunque aún muchas de ellas todavía en etapa experimental.

Que en concordancia con lo expresado por las Directivas Europeas 2004/23/EC , Reglamento (CE) 1394/2007, y la Resolución WHA 63.22 de la Organización Mundial de la Salud, el uso clínico de tejidos y células de origen humano debe ser definido en forma transparente, en base a una evaluación objetiva de las necesidades médicas.

Que debe tenerse en cuenta que el uso de tejidos y células para aplicación en el cuerpo humano puede provocar enfermedades y/o

efectos indeseados, que deben ser advertidos al receptor mediante un informe escrito seguido del respectivo consentimiento informado.

Que asimismo, es menester garantizar la trazabilidad de las células y tejidos, entendiendo por ello la capacidad de localizar e identificar los mismos durante cualquier etapa, desde su obtención, pasando por el procesamiento, evaluación y almacenamiento, hasta su distribución al receptor o su desestimación o eliminación.

Que dichos procesos deben incluir la capacidad de identificar al donante, al banco de tejidos y de células, las instalaciones que los reciben, procesan o almacenan; a los receptores y cualquier producto y material que entre en contacto con esos tejidos y células que puedan afectar la calidad y seguridad de los mismos.

Que según se refiere en la Guía para Investigaciones en Salud Humana, aprobada por Resolución N° 1480/11 del Ministerio de Salud, los productos utilizados en forma experimental deben ser elaborados, manejados y almacenados conforme a normas específicas, tanto en la investigación clínica como en la elaboración de preparaciones celulares aprobadas para su aplicación terapéutica.

Que al igual que en el trasplante de órganos, en las prácticas relacionadas con la utilización de células y tejidos se debe respetar el anonimato del receptor y del donante, y preservar el altruismo y solidaridad de éste último.

Que la fiscalización a los establecimientos Elaboradores de Preparaciones Celulares (EPC), a través de inspecciones técnicas efectuadas por las autoridades sanitarias, es un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad de tales preparaciones.

Que dicha fiscalización, debe cubrir aspectos relativos a condiciones de funcionamiento y sistemas de control de calidad utilizados por los establecimientos alcanzados por esta normativa, contando con un

modelo que asegure uniformidad de criterio; neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas de regulación.

Que en este sentido, resulta necesario contar con una reglamentación clara y precisa que establezca normas o guías tendientes a garantizar la calidad y la seguridad de estas prácticas, con el fin de salvaguardar la salud pública.

Que la Dirección Científico Técnica ha elaborado una propuesta de normas de buenas prácticas de elaboración y laboratorio para preparaciones celulares, conjuntamente con la Comisión Asesora de expertos en la materia, convocados a tal efecto.

Que el Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) ha considerado adecuada la propuesta establecida para asegurar la calidad de los procedimientos, en los cuales se trabaja con células para su posterior infusión en seres humanos.

Que el Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas, la Dirección Científico Técnica y el Departamento de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Comisión Federal de Trasplante ha tomado la intervención de su competencia

Que se actúa en uso de las facultades conferidas por el artículo 44 inciso b) de la Ley N° 24.193 (t.o. Ley N° 26.066) y las Resoluciones M.S. N° 610/07 y N° 1480/11.

Que la medida que se adopta, ha sido considerada y aprobada por el Directorio en su sesión ordinaria del día **23 mayo de 2012**, según consta en **Acta N° 15**

Por ello,

EL DIRECTORIO DEL INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO
COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE
RESUELVE:

ARTÍCULO 1º.- Apruébanse las “NORMAS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN Y LABORATORIO PARA PREPARACIONES CELULARES”, que como ANEXO I, forma parte integrante de la presente resolución.

ARTÍCULO 2º.- Apruébanse los “CRITERIOS DE MANIPULACIÓN CELULAR QUE NO IMPLIQUEN MODIFICACIÓN SUSTANCIAL DE LA PREPARACIÓN CELULAR”, que como ANEXO II integra la presente resolución.

ARTÍCULO 3º.- Apruébanse los “CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE DONANTES DE CÉLULAS Y TEJIDOS PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES CELULARES” que como ANEXO III forma parte integrante de la presente resolución.

ARTÍCULO 4º.- Dispónese que los establecimientos clasificados en el ANEXO I como Elaboradores de Preparaciones Celulares (EPC) 1, que con anterioridad al dictado de esta norma realicen las actividades reguladas por la misma, contarán con un plazo de veinticuatro (24) meses desde su entrada en vigencia, para adecuarse a los requisitos establecidos en la presente.

ARTÍCULO 5º.- Dispónese que los establecimientos definidos en el ANEXO I como Elaboradores de Preparaciones Celulares (EPC) 2, que con anterioridad al dictado de la presente norma realicen las actividades reguladas por la misma, dispondrán de un plazo de doce (12) meses desde su entrada en vigencia, para adecuarse a los requisitos establecidos en la presente.

ARTÍCULO 6º.- Dispónese que quedan excluidos de la aplicación de la presente norma, los bancos de tejidos de origen humano con fines terapéuticos, cuyo funcionamiento se encuentra regulado por la Resolución INCUCAI Nº 118/09 o las que eventualmente la deroguen o modifiquen.

ARTÍCULO 7º: Regístrese. Notifíquese a la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud de la Nación, a la Sociedad Argentina de Trasplantes, a las Sociedades Científicas pertinentes, a las Autoridades Sanitarias y Organismos Jurisdiccionales de Ablación e Implante, al Consejo Asesor de Pacientes y a todos los equipos de trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) autorizados. Comuníquese a las áreas competentes del Instituto. Dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.

RESOLUCION Nº 119.12

ANEXO I

“NORMAS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN Y LABORATORIO PARA PREPARACIONES CELULARES”

INTRODUCCION	11
1- DISPOSICIONES GENERALES	12
1.1- GENERALIDADES	12
1.2- REQUERIMIENTOS	12
1.3- APLICABILIDAD	14
1.4- PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	16
2- REQUISITOS DEL SISTEMA DE CALIDAD	17
2.1- OBJETIVO DE CALIDAD	17
<i>2.1.1- Responsabilidad</i>	<i>17</i>
<i>2.1.2- Garantía de Calidad</i>	<i>17</i>
2.2- RESPONSABILIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL EPC	18
<i>2.2.1- Política de Calidad</i>	<i>19</i>
<i>2.2.2- Organización</i>	<i>19</i>
<i>2.2.3- Responsable de Calidad del EPC</i>	<i>19</i>
<i>2.2.4- Revisión de la Dirección del EPC</i>	<i>20</i>
2.3- AUDITORÍA DE CALIDAD	20
2.4- PERSONAL	20
<i>2.4.1- Instrucciones Generales</i>	<i>20</i>
<i>2.4.2- Entrenamiento</i>	<i>21</i>
<i>2.4.3- Consultores</i>	<i>21</i>

3- ELABORACIÓN DE PREPARACIONES CELULARES	21
3.1- LOCALES	22
3.2- EQUIPAMIENTO	22
3.2.1- <i>Programación de mantenimiento.....</i>	<i>22</i>
3.2.2- <i>Inspección</i>	<i>23</i>
3.2.3- <i>Ajustes.....</i>	<i>23</i>
3.2.4- <i>Calibración.....</i>	<i>23</i>
3.2.5- <i>Patrones de calibración</i>	<i>23</i>
3.2.6- <i>Registros de Calibración.....</i>	<i>24</i>
3.2.7- <i>Instalaciones.....</i>	<i>24</i>
3.3- PROCESO.....	24
3.4- PERSONAL	26
3.5- VESTIMENTA DEL PERSONAL.....	26
3.6- MATERIAS PRIMAS	28
3.6.1- <i>Identificación y selección</i>	<i>30</i>
3.6.2- <i>Aptitud</i>	<i>30</i>
3.6.3- <i>Caracterización.....</i>	<i>30</i>
3.6.4- <i>Sueros de origen animal.....</i>	<i>31</i>
3.6.5- <i>Garantía de Calidad.....</i>	<i>32</i>
3.7- MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO	32
3.8- MATERIALES DE DESECHO	32
3.9- CARACTERIZACIÓN DE BANCOS DE CÉLULAS.....	33
3.9.1- <i>Banco Maestro de Células (BMC)</i>	<i>34</i>
3.9.2- <i>Banco Celular de Trabajo (BCT)</i>	<i>35</i>
3.10- ESPECIFICACIONES	35
3.11- CONSIDERACIONES PARA LA VALIDACIÓN	36
3.12- FUENTE DE CÉLULAS.....	36
3.12.1- <i>Células de Origen Autólogo.....</i>	<i>37</i>
3.12.2- <i>Células de origen alogénico</i>	<i>38</i>

4- DOCUMENTOS Y REGISTROS	38
4.1- OBJETIVOS	38
4.2- GENERALIDADES	39
4.2.1- <i>Aprobación y emisión de documentos.</i>	39
4.2.2- <i>Distribución de documentos.</i>	39
4.2.3- <i>Modificación de documentos.</i>	40
4.2.4- <i>Registros de modificaciones de documentos. Control de cambios</i>	40
4.2.5- <i>Registro de reclamos y no conformidad</i>	40
4.2.6- <i>Contenidos</i>	41
4.2.7- <i>Conservación</i>	41
4.3- DOCUMENTOS REQUERIDOS.....	42
4.3.1- <i>Solicitud del médico tratante</i>	42
4.3.2- <i>Rotulado – Etiquetado.</i>	42
4.3.3- <i>Especificaciones y procedimientos de análisis</i>	42
4.3.4- <i>Especificaciones para materias primas y material de acondicionamiento</i>	43
4.3.5- <i>Especificaciones para Preparaciones terminadas</i>	44
4.3.6- <i>Procedimientos operativos estandarizados (POE) y otros registros</i>	44
4.3.7- <i>Reclamos</i>	48
4.3.8- <i>Documentación del donante</i>	50
4.3.8.1- <i>Certificado de elegibilidad</i>	50
4.3.8.2- <i>Consentimiento informado</i>	50
4.3.8.2.1- <i>Donación con fines terapéuticos</i>	50
4.3.8.2.2- <i>Donación con fines de investigación clínica</i>	50
5- ESTRUCTURA EDILICIA.....	51
5.1- GENERALIDADES	51
5.2- CIRCUITO LOGÍSTICO / LOCALES Y ÁREAS	53

5.2.1- Áreas Auxiliares.....	53
5.2.2- Áreas de Depósito	53
5.2.3- Área de pesada	55
5.2.4- Área de Control de Calidad	55
5.2.5- Área administrativa y de archivo.....	55
5.2.6- Área de descontaminación, lavado y esterilizado de materiales y equipos utilizados en el procesamiento.....	56
5.2.7- Áreas de elaboración de Preparaciones celulares	56
5.2.7.1- Generalidades.....	56
5.2.7.2- Áreas limpias.....	58
6- IDENTIFICACIÓN Y TRAZABILIDAD.....	63
7- CONTROLES Y ENSAYOS	64
7.1 GENERALIDADES	64
7.2- CONTROL DE CALIDAD	66
7.2.1- Control de materias primas:.....	67
7.2.2- Controles de recepción de fuentes de células	67
7.2.3- Controles y ensayos durante el procesamiento.....	68
7.2.4- Controles de Preparación terminada	68
7.2.4.1- Consideraciones generales.....	68
7.2.4.2- Seguridad.....	70
7.2.4.2.1– Controles de esterilidad	71
7.2.4.2.2- Micoplasma	71
7.2.4.2.3.- Virus adventicios	71
7.2.4.3- Ensayos para determinación de dosis	73
7.2.4.4- Potencia	74
7.2.4.5- Pureza.....	74
7.2.4.6- Identidad	75
7.2.4.7- Estabilidad	75
7.2.4.7.1- Consideraciones generales	75

7.2.4.7.2- Desarrollo del protocolo de estabilidad.....	75
7.3- REVISIÓN DE REGISTRO DE LA PREPARACIÓN CELULAR.....	76
7.4- REGISTROS DE CONTROLES Y ENSAYOS.....	77
7.5- LIBERACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE PREPARACIONES CELULARES	77
7.5.1- <i>Consideraciones generales</i>	77
7.5.2- <i>Liberación de la Preparación Celular final</i>	77
7.5.3- <i>Administración a pacientes.....</i>	78
7.6- RESULTADOS DE MEDICIONES Y ENSAYOS.....	79
7.7- CONTROL AMBIENTAL	79
7.8- PROCESOS AUTOMATIZADOS	80
8.- CALIFICACION Y VALIDACION	80
9 - MATERIALES Y PREPARACIONES NO CONFORMES	81
10- ACCIÓN CORRECTIVA.....	82
11- EMBALAJE, ROTULADO Y TRANSPORTE	83
11.1- EMBALAJE DE FUENTES DE CÉLULAS Y PREPARACIONES CELULARES	83
11.2- ROTULADO.....	84
11.2.1- <i>Integridad de los rótulos</i>	84
11.2.2- <i>Inspección de los rótulos e instructivos</i>	85
11.2.3- <i>Almacenamiento de los rótulos.....</i>	85
11.2.4- <i>Control de los rótulos.....</i>	85
11.3- DOCUMENTACIÓN	86
11.4- TRANSPORTE	86
11.4.1- <i>Condiciones del Transporte.....</i>	87
11.4.2- <i>Organización del circuito.</i>	87
11.4.3- <i>Modo de Transporte.</i>	87
12- GLOSARIO.....	89

INTRODUCCION

Este documento proporciona normas y procedimientos para ser utilizados por los responsables de realizar terapias con células humanas, con o sin manipulación de las mismas, como así también, preparaciones biológicas que las contengan. Asimismo, aporta la información vinculada a la obtención, elaboración, regulación, análisis y control de calidad que deberá ser incluida en un protocolo de investigación y en el desarrollo de prácticas de técnica corriente, a fin de proporcionar un producto de pureza validada, seguro y eficaz.

Esta norma también se aplica a las preparaciones con células modificadas por terapia génica y a las preparaciones de combinación que contienen células humanas y un medicamento o dispositivo como parte de la preparación celular final. Además, instruye a los revisores y fiscalizadores de INCUCAI sobre la información que deben evaluar y registrar como parte del material requerido, y establece los procedimientos a seguir por los centros, laboratorios o industrias que elaboran las preparaciones celulares, desde ahora denominados: Elaboradores de Preparaciones Celulares (EPC).

Las terapias con células humanas deben enfrentar determinadas condiciones en el proceso de aislamiento, producción y elaboración. Algunos de estos desafíos incluyen la variabilidad y complejidad inherentes a los componentes utilizados para generar la preparación celular final, como el origen de las células, la contaminación potencial por agentes adventicios, la necesidad de procesamiento aséptico, y las peculiares condiciones de obtención de la preparación celular final, ya que la misma contiene células vivas.

La distribución de estas preparaciones también puede constituir un desafío debido a los problemas de estabilidad y al breve período de vida útil que tienen, requiriendo, en algunos casos, liberar la preparación

celular para su administración antes de contar con los resultados finales de determinadas pruebas.

Esta norma permite el control de los centros Elaboradores de Preparaciones celulares (EPC), con uniformidad de criterio, neutralidad, equidad y transparencia en los procedimientos, en salvaguarda de la salud de la población.

1- DISPOSICIONES GENERALES

1.1- Generalidades

Dentro del concepto de Garantía de Calidad, las NORMAS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN y LABORATORIO PARA PREPARACIONES CELULARES (BPEyL) constituyen el factor que asegura que las preparaciones se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a las mismas y en conformidad con los requerimientos del INCUCAI. El objetivo principal de las reglamentaciones que rigen las BPEyL es disminuir los riesgos inherentes a toda preparación celular destinada para su uso clínico. Dichos riesgos son esencialmente de tres tipos: contaminación (por contaminantes inesperados), mezclas (confusión causada, por ejemplo, por rótulos falsos colocados en los envases) y desarrollo de tumores u otro tipo de síndromes proliferativos. Dada su relativamente reciente aplicación en la clínica no pueden descartarse en algunos casos, efectos de índole inmunológica y genética.

1.2- Requerimientos

El texto de las BPEyL exige:

- a) que todos los procesos de elaboración se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se

compruebe que son los procedimientos adecuados para elaborar preparaciones celulares, a fin de cumplir con las especificaciones para el uso que se le pretende dar;

- b) que se lleven a cabo calificaciones y validaciones;
- c) la provisión de todos los recursos necesarios, incluyendo:
 - 1) personal entrenado y apropiadamente calificado,
 - 2) instalaciones y espacios adecuados,
 - 3) servicios y equipamientos adecuados,
 - 4) rótulos, envases y materiales apropiados,
 - 5) instrucciones y procedimientos aprobados,
 - 6) transporte y depósito apropiados,
 - 7) personal, laboratorios y equipamiento adecuado para controles de proceso y finales;
- d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sean específicamente aplicables a los medios de elaboración disponibles;
- e) que se mantengan registros (en forma manual y/o electrónica) durante la elaboración, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidos se han efectuado y que la cantidad y calidad de la preparación celular sean las previstas. Cualquier desviación deberá registrarse e investigarse exhaustivamente;
- f) que todos los registros que permiten conocer la historia completa de un lote se mantengan completos y accesibles,
- g) que el almacenamiento y la distribución de las preparaciones sean adecuados para minimizar cualquier riesgo de disminución de la calidad;
- h) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier Preparación, en cualquier etapa entre su liberación y su utilización,

- i) que se estudie todo reclamo contra una Preparación ya liberada, como así también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas para prevenir que los defectos se repitan.

1.3- Aplicabilidad

Las NORMAS PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE ELABORACIÓN y LABORATORIO PARA PREPARACIONES CELULARES (BPEyL) establecen los requisitos aplicables a aquellas preparaciones conformadas por células destinadas a su utilización clínica en seres humanos. Estos requisitos regulan todas las actividades relacionadas con la obtención, el procesamiento, el almacenamiento, la distribución y el transporte de las preparaciones celulares destinadas a su utilización clínica en seres humanos, a fin de garantizar que cada preparación sea de pureza validada, segura y eficaz, tanto para ensayos clínicos como para terapéuticas establecidas:

- I) Se aplica a tejidos y células, destinados a la elaboración de preparaciones celulares, incluidas células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica, médula ósea (MO) y cordón umbilical (sangre), y otras células troncales.
- II) También se aplica a las preparaciones de combinación que contienen células humanas y un medicamento o dispositivo como parte de la preparación final.
- III) Se aplica a las preparaciones celulares o de combinación que utilizan células que han sido modificadas genéticamente.
- IV) Se aplica a los procesos de elaboración de cualquier preparación celular, incluyendo aquellas destinadas a estudios de investigación clínica.
- V) Determina que el EPC es un establecimiento público o privado que realiza actividades relacionadas con la elaboración de

células humanas en la investigación clínica y/o aplicación terapéutica. El EPC es responsable de todos los procedimientos relacionados con la elaboración de preparaciones celulares, desde la obtención de la fuente de células hasta la obtención de la preparación celular, incluyendo el empaque, el almacenamiento, las pruebas de control de calidad, y la liberación para su transporte y uso.

- VI) Determina que en el caso que el EPC realice investigación básica o preclínica, la misma debe ser efectuada en ambientes separados de donde se realiza la elaboración y/o manipulación de células para uso humano.
- VII) Clasifica a las preparaciones celulares en dos grupos: Preparaciones Celulares con Manipulación Mínima (PCMM) y Preparaciones Celulares con Manipulación Avanzada (PCMA). Las PCMM son aquellas preparaciones que son sometidas a una o varias de las manipulaciones descritas en el ANEXO II. Toda preparación celular que implique alguna manipulación adicional a las descritas en el ANEXO II, será definida como PCMA.
- VIII) Los EPC se clasificarán de acuerdo al tipo de manipulación que realicen. Así, los EPC que realicen PCMM, se clasifican como EPC tipo 1 y los que realicen PCMA, se clasifican como EPC tipo 2. En los EPC tipo 1, sólo se podrán realizar las prácticas celulares descritas en el ANEXO II (PCMM). En los EPC tipo 2 se podrán elaborar PCMM y PCMA.
- IX) En el caso de existir dudas sobre la clasificación de una preparación celular, todo EPC podrá solicitar asesoramiento del INCUCAI para determinar si existen bases científicas para que su preparación quede encuadrada en la definición de PCMM o PCMA.

- X) Para preparaciones que clasifiquen como PCMA y cuya elaboración incluya tecnología no contemplada en este documento, deberá confeccionarse una guía complementaria por parte del EPC que deberá ser aprobada por la autoridad regulatoria.
- XI) Consecuencias del no cumplimiento de los requisitos:
- El no cumplimiento de cualquiera de los requisitos aplicables de esta norma, convierte a la preparación en no apta para uso clínico, por lo que deberá ser dispuesta (según el punto 3.8), quedando el correspondiente registro. Toda situación de excepción deberá contar con la correspondiente justificación, registro, indicación médica y consentimiento informado, notificando de ello al INCUCAI.
- XII) Las BPEyL no cubren los aspectos relacionados con la seguridad del personal comprometido ni la protección del medio ambiente. El elaborador deberá garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente según legislación vigente. Deberán estar en concordancia con las normativas de bioseguridad de la Organización Mundial de la Salud (Manual de Bioseguridad en el Laboratorio).

1.4- Programa de Aseguramiento de Calidad

Cada EPC deberá establecer y mantener un sistema de calidad para asegurar que los requisitos de esta norma sean alcanzados y que las preparaciones celulares sean seguras y eficaces, adecuadas al uso pretendido.

Como parte de las actividades de su sistema de calidad, cada EPC deberá establecer y mantener políticas, instrucciones y procedimientos

eficaces del sistema de calidad de acuerdo con las exigencias de esta norma.

2- REQUISITOS DEL SISTEMA DE CALIDAD

2.1- Objetivo de calidad

2.1.1- Responsabilidad

El EPC es responsable por la calidad de la preparación, asegurando que la misma sea apta para el uso previsto, cumpliendo con los requerimientos establecidos en la presente norma. Asimismo, asume la responsabilidad de no poner en riesgo a los pacientes debido a razones de seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo de calidad se debe contar con un sistema de Garantía de Calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las BPEyL.

2.1.2- Garantía de Calidad

Es preciso que el sistema de Garantía de Calidad sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del mismo deben ser atendidas por personal competente y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuadas. El sistema de garantía de calidad deberá asegurar que:

- a) La elaboración de las preparaciones sean diseñadas y desarrolladas de forma tal que condigan con los requerimientos de BPEyL.
- b) las operaciones de elaboración y control estén claramente especificadas en forma escrita y se adapten a los requerimientos de las BPEyL,

- c) las responsabilidades de gestión de la actividad estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo,
- d) las gestiones para la elaboración, provisión y uso de las materias primas y materiales de acondicionamiento, deben estar aprobadas para el uso que se propone.
- e) se lleven a cabo todos los controles necesarios en materias primas, preparaciones intermedias y finales, controles de proceso, calibraciones y validaciones,
- f) la preparación final sea correctamente elaborada y controlada de acuerdo a procedimientos definidos,
- g) las preparaciones no sean provistas o utilizadas antes de que las personas autorizadas hayan certificado que las mismas cumple con los requerimientos de elaboración y control establecidos por esta norma,
- h) las preparaciones sean almacenadas, distribuidas y manipuladas de manera tal que se conserve la calidad durante su vida útil,
- i) regularmente se efectúen auditorías internas de calidad para evaluar la efectividad y aplicabilidad del sistema de calidad,
- j) los desvíos de calidad sean reportados, investigados y exista registro de los mismos,
- k) exista un sistema que permita aprobar aquellos cambios que puedan tener un impacto sobre la calidad de la preparación,
- l) se lleven a cabo evaluaciones regulares de la calidad de las preparaciones, con el objeto de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua mediante indicadores u otra herramienta apropiada.

2.2- Responsabilidad de la Dirección del EPC

2.2.1- Política de Calidad

Cada EPC deberá establecer su política y sus objetivos de cumplimiento con respecto a la calidad. También deberá mantener la política en todos los niveles de la organización y asegurar que sea comprendida por todo el personal que pudiera afectar o influenciar la calidad de la preparación.

2.2.2- Organización

Cada EPC deberá establecer y mantener una estructura organizacional adecuada con personal suficiente para asegurar que las preparaciones sean elaboradas de acuerdo con los requisitos de esta norma.

2.2.3- Responsable de Calidad del EPC

La Dirección de cada EPC deberá designar un responsable que, independientemente de otras funciones, tendrá autoridad establecida para:

- a) asegurar que los requisitos del sistema de calidad sean establecidos y mantenidos en conformidad con esta norma;
- b) informar el desempeño del sistema de calidad a la Dirección del EPC para revisar y proveer información sobre la mejoría del mismo. La designación del responsable deberá estar documentada;
- c) iniciar o implementar acciones para prevenir la ocurrencia de errores;
- d) identificar o documentar problemas de calidad;
- e) iniciar, recomendar, proveer o implementar soluciones o acciones correctivas para los problemas de calidad;

- f) administrar o controlar la distribución o la disposición de materiales de procesamiento, envasado y embalaje de la preparación.

2.2.4- Revisión de la Dirección del EPC

La Dirección del EPC deberá revisar la adecuación y la efectividad del sistema de calidad en intervalos definidos y con frecuencia suficientes, para asegurar que satisfaga las exigencias de esta norma y que atienda los objetivos de la política de calidad establecida. La revisión de la Dirección deberá ser conducida de acuerdo con los pasos establecidos en sus procedimientos operativos estándares (POEs) y los resultados deberán ser documentados.

2.3- Auditoría de Calidad

Cada EPC deberá realizar auditorías internas para verificar si el sistema de calidad está en conformidad con los requisitos establecidos. Las auditorías de calidad deberán ser conducidas por personal adecuadamente entrenado, de acuerdo con los procedimientos establecidos, y que no tenga responsabilidades directas en las materias que están siendo objeto de la auditoría. Deberá hacerse un informe de cada auditoría de calidad y éste deberá ser revisado por la Dirección con responsabilidades sobre las materias auditadas. Cuando sea necesario, se deberán efectuar acciones correctivas, de seguimiento, y deberán ser documentadas.

2.4- Personal

2.4.1- Instrucciones Generales

Cada EPC deberá contar con personal en número suficiente con instrucción, experiencia, entrenamiento y práctica para asegurar que

todas las actividades previstas en esta norma sean correctamente desempeñadas.

2.4.2- Entrenamiento

Cada EPC deberá asegurar que todo el personal sea entrenado para ejecutar adecuadamente las tareas a él asignadas. El entrenamiento deberá ser conducido de acuerdo con los procedimientos establecidos por personas calificadas, a fin de garantizar que los integrantes del EPC tengan una comprensión perfecta de sus funciones regulares y de los equipos de esta norma aplicables a sus funciones. El entrenamiento del personal deberá estar documentado.

2.4.3- Consultores

Cada EPC deberá asegurar que cualquier consultor que asesore sobre métodos empleados o en los controles utilizados en los procedimientos comprendidos desde la selección del paciente o del donante, obtención de las células u obtención de la fuente de células o línea celular, procesamiento, almacenamiento, distribución y transporte de las preparaciones celulares, tenga calificaciones suficientes (instrucción, entrenamiento, experiencia) para aconsejar sobre los asuntos para los cuales fue consultado.

Cada EPC deberá mantener registros relativos a cada consultor. Estos registros deben incluir nombre, dirección, calificaciones, incluyendo copia de "curriculum vitae" y una lista de empleos o cargos desempeñados con anterioridad, así como una descripción específica de los asuntos en que presta su consultoría.

3- ELABORACIÓN DE PREPARACIONES CELULARES

3.1- Locales

El procesamiento aséptico de células o tejidos, la apertura de embalajes y/o la ruptura de sistemas cerrados, deben ser realizados solamente en una cabina de bioseguridad tipo II, grado A o clase 100. Para el caso de procesamientos de PCMA dicha cabina deberá estar ubicada dentro de una sala grado C o clase 10.000 como mínimo (ver Tabla 1 de la sección 5.2.7.2- “Áreas limpias”). Estas zonas deben estar equipadas con un indicador de gradiente de presión que debe ser controlado y registrado a diario durante los períodos de funcionamiento.

La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en grado A.

3.2- Equipamiento

Cada EPC deberá asegurar que todos los equipamientos utilizados en las distintas etapas de procesamiento y controles sean adecuados al uso pretendido y correctamente diseñados, contruidos, colocados e instalados para facilitar el mantenimiento, ajuste, limpieza y uso.

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que el equipamiento sea rutinariamente calibrado, inspeccionado y controlado. Deberán ser mantenidos registros documentados de estas actividades.

3.2.1- Programación de mantenimiento

Cada EPC deberá establecer y mantener una programación para el mantenimiento, ajustes y, cuando fuera el caso, limpieza del equipamiento, para asegurar que todas las especificaciones de procesamiento estén siendo alcanzadas. El programa de mantenimiento deberá ser fijado en un lugar de gran visibilidad cerca de cada

equipamiento, o al alcance del personal encargado del mantenimiento. Se deberá confeccionar un registro por escrito documentando, la fecha en que la programación fue ejecutada y los responsables encargados de las actividades de mantenimiento.

3.2.2- Inspección

Cada EPC deberá conducir controles periódicos de acuerdo con procedimientos establecidos para asegurar el cumplimiento de los programas de mantenimiento de equipamientos. Los controles, incluyendo fecha y firma del responsable, deben ser documentados.

3.2.3- Ajustes

Cada EPC deberá asegurar que cualquier tolerancia aceptable o límite inherente sea colocado en lugar visible cerca del equipamiento que necesite de ajustes periódicos, o estén fácilmente disponibles al personal encargado de esos ajustes.

3.2.4- Calibración

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos de calibración adecuados que incluyan orientaciones específicas y límites de precisión y exactitud, así como prescripciones para acciones correctivas cuando los límites de precisión y exactitud no fueran alcanzados. La calibración deberá ser ejecutada por personal idóneo para tal fin.

3.2.5- Patrones de calibración

Cada EPC deberá establecer y mantener patrones de calibración para los equipamientos de medición, que sean trazables a los nacionales. Si éstos no fueran prácticos o no estuvieran disponibles, deberá usarse un patrón independiente reproducible. Si no hubiera ningún otro aplicable,

se deberá establecer y mantener uno propio, con la aprobación del INCUCAI.

3.2.6- Registros de Calibración

Cada EPC deberá asegurar que sean mantenidos registros de las fechas de calibración, del personal encargado de esta tarea y de la fecha siguiente para esta operación. Los registros deben ser colocados en el equipamiento o cerca del mismo, debiendo estar disponibles para el personal que usa este equipamiento y para los responsables de la calibración del mismo.

3.2.7- Instalaciones

Cada EPC deberá proteger las instalaciones y los equipamientos, incluyendo hardware y software, contra modificaciones que puedan invalidar la calibración.

3.3- Proceso

Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación, incluso cuando se realice esterilización, durante las etapas anteriores a la misma.

Cada EPC deberá establecer y mantener un programa de limpieza adecuado para evitar la contaminación de equipamientos, materiales de procesamiento y preparaciones en las distintas etapas de elaboración, con el uso de materiales de limpieza, desinfección y desinsectización.

No deben elaborarse preparaciones que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de preparaciones celulares.

Las actividades efectuadas en áreas limpias clasificadas deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y

controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y dispersión de microorganismos.

La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas limpias y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, recipientes y otros equipos, como también el existente entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y estar sometidos a un límite de tiempo acorde con las condiciones validadas de almacenamiento.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros de retención de microorganismos debe ser lo más breve posible y debe ser validado.

Todo gas utilizado para purgar una solución o un envase debe pasarse a través de un filtro esterilizante de comprobada eficiencia.

La carga biológica de los insumos debe ser mínima antes de la esterilización.

Todos los componentes, recipientes de preparaciones, y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas limpias clasificadas donde se efectúan trabajos asépticos se deben esterilizar y, de ser posible, introducir a dichas áreas a través de equipos de esterilización de doble puerta embutidos en la pared y que descarguen directamente al área limpia clasificada. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación.

Cada EPC deberá asegurar que el personal que esté en contacto con una preparación celular o con su ambiente esté saludable, mantenga elevados niveles de higiene y limpieza personal y se vista adecuadamente. Cualquier persona que, a través de un examen médico o por observación de supervisores, aparente estar en una condición que

pueda afectar la preparación celular, deberá ser excluida de las operaciones hasta que las condiciones sean corregidas. Cada EPC deberá instruir a su personal para que reporte cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada a tal efecto, debe responsabilizarse por las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones de peligro microbiológico.

3.4- Personal

Sólo el número mínimo necesario de personal debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importantes durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde afuera de las áreas respectivas.

Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta elaboración de preparaciones estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas que no hayan recibido dicha capacitación (por ejemplo, personal de mantenimiento contratado), deben ser informados y supervisados cuidadosamente.

3.5- Vestimenta del personal

Cuando fueran necesarias ropas especiales para asegurar que una preparación sea elaborada correctamente, cada EPC deberá proveer ropas limpias para su personal. La calidad y tipo de vestimenta del personal debe ser acorde al lugar de trabajo y al tipo de proceso de elaboración.

Las personas que ingresan a las áreas con cabinas de seguridad biológica clase A deben usar camisolín o mameluco, cobertor de cabeza cubriendo totalmente el cabello, barbijo, y guantes de goma o material plástico que no estén recubiertos con talco. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Los extremos de las mangas deben meterse dentro de los guantes. Es posible que sea necesario utilizar ropas descartables. Estas medidas deben seguirse según procedimientos operativos estándares.

Las personas que ingresan en las áreas con entorno grado C deben cumplir todo lo mencionado en el párrafo anterior, con el agregado de cubrebotas, no deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas. Las botamangas de los pantalones deben ser introducidas dentro de los cubrebotas. De la vestimenta empleada prácticamente no deben desprenderse partículas o fibras y la misma debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

El cabello y cuando corresponda la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, calzados y cubre calzados apropiados. Debe ser mínimo el desprendimiento de fibra o partícula alguna.

La vestimenta de calle no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las áreas de grado B y C.

La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias deben efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que de ellas se desprendan partículas. Las

operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos estándares.

3.6- Materias primas

Se puede utilizar una amplia gama de materias primas en la elaboración de las preparaciones celulares, a saber: células, enzimas, líquidos biológicos, matrices poliméricas, soportes mecánicos, hidrogeles, medios de cultivo, buffers, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos, dispositivos de separación de células, entre otros. Estas materias primas pueden permanecer en la preparación celular final como excipientes, o bien usarse sólo durante la elaboración como agentes auxiliares; en este último caso, su objetivo se limitaría a interactuar con las células pero sin que su presencia sea requerida en la preparación celular final.

Cada EPC debe establecer y mantener criterios para la evaluación y selección de potenciales proveedores de materias primas, conforme su capacidad en atender los requisitos para la elaboración de las diferentes Preparaciones celulares. Debe además establecer y mantener una lista de proveedores que satisfagan los criterios documentados. Deben ser mantenidos registros de evaluación, así como sus resultados.

En cada envío, se debe controlar, como mínimo, la integridad del embalaje, el sellado y la correspondencia entre la orden, el remito y los rótulos del proveedor. Todos los materiales deben ser verificados para asegurar que el envío corresponde al requerimiento.

Cuando se adosen rótulos adicionales al contenedor, la información original no debe perderse.

Los daños a los contenedores y cualquier otro problema que pueda afectar a la calidad de los materiales deben ser registrados, reportados e investigados.

Todas las materias primas deben ser puestas en cuarentena, inmediatamente después de ser recibidas hasta que sean liberadas para su uso.

Todas las materias primas deben ser almacenadas bajo condiciones apropiadas establecidas por el elaborador y en forma ordenada, para permitir separar partidas y rotación de stock por la regla “primero vence, primero sale”.

El agua usada en la elaboración de Preparaciones celulares debe ser la adecuada para el uso destinado. Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

Dado que la calidad de las materias primas puede influir sobre la seguridad, la potencia y la pureza de la preparación celular, es responsabilidad de los EPC garantizar la caracterización de las mismas utilizadas en la elaboración.

Se deben crear programas científicamente sólidos para la calificación de materias primas, ajustándose a la naturaleza de cada preparación celular y de cada materia prima.

La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deben incluir requisitos de calidad microbiológica.

Cuando las materias primas no formen parte de la preparación celular final, los EPC deben diseñar procedimientos analíticos de control para garantizar la ausencia de niveles residuales de cada una de ellas.

Cuando la complejidad de la composición de las materias primas o la naturaleza de la Preparación Celular final imposibilite el desarrollo de

metodologías de análisis apropiadas para la detección de trazas, el EPC debe garantizar que los residuos de las mismas, presentes en la Preparación Celular final, no afectan su eficacia y seguridad. Cuando dichas materias primas puedan desatar reacciones de hipersensibilidad y/o transmisión de enfermedades infecciosas (como ser, por ejemplo, antibióticos, material de origen bovino o porcino), se debe justificar científicamente su utilización en la elaboración y describir las precauciones necesarias en la etiqueta de la Preparación celular final para conocimiento del receptor de la misma.

3.6.1- Identificación y selección

Los EPC deben registrar cada material utilizado en el proceso de elaboración, indicándose la fuente, el lote, el uso previsto, la cantidad y la concentración.

Los EPC deben solicitar a los proveedores información sobre la trazabilidad de las materias primas, en especial aquellas derivadas de seres humanos o animales.

3.6.2- Aptitud

El EPC debe estimar el riesgo que la utilización de cada materia prima puede representar para la seguridad, potencia y pureza de la Preparación final, desarrollando metodologías de control apropiadas.

3.6.3- Caracterización

El EPC debe implementar pruebas de caracterización específicas para cada materia prima, evaluando aspectos de la calidad, como la identidad, potencia, funcionalidad, ausencia de contaminantes y aptitud para el uso previsto.

Los reactivos e intermediarios preparados en el EPC, como medios de cultivo y soluciones salinas, deben prepararse según procedimientos

escritos y ser rotulados adecuadamente. El rótulo debe indicar la concentración, la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

Deben desarrollarse especificaciones para cada materia prima en función de su perfil de evaluación de riesgos y de los conocimientos adquiridos durante el desarrollo de la Preparación Celular, como así también durante los estudios preclínicos y clínicos correspondientes.

Cuando la naturaleza compleja de una materia prima dificulte su completa caracterización, deben efectuarse, de ser posible, controles de esterilidad, pirogenicidad, micoplasma y agentes adventicios o virales infecciosos (dependiendo del origen del componente y su modo de preparación).

3.6.4- Sueros de origen animal

El suero de origen animal es un aditivo comúnmente utilizado en los medios de cultivo para favorecer la proliferación celular de una amplia variedad de tipos celulares. Los factores de crecimiento, hormonas y demás componentes nutritivos del suero, muchos de los cuales están indefinidos o presentes en muy pequeñas cantidades, aportan los componentes requeridos por muchas células para sobrevivir y dividirse *in vitro*.

Los EPC que utilicen sueros en el cultivo de las células que formarán parte de una preparación celular, deberán justificar su utilización, mediante ensayos comparativos con medios de cultivo sin suero.

Los EPC deben garantizar que el suero que se utiliza en la elaboración de sus preparaciones celulares proviene de establecimientos controlados, con ausencia de enfermedades específicas de entornos agrícolas (como brucelosis o tuberculosis), y que provengan de regiones libres de encefalopatía esponjiforme bovina.

El programa de calificación del suero de origen animal debe incluir, como mínimo, controles de esterilidad, contenido de endotoxinas y ausencia de virus específicos.

3.6.5- Garantía de Calidad

En relación con las materias primas utilizadas en la elaboración de preparaciones celulares, los EPC deben contar con procedimientos operativos estándares escritos para: recepción, segregación, inspección, liberación de materias primas previo a su utilización en la elaboración, programas de auditorías y certificación de distribuidores o fabricantes, procedimientos y políticas formales para materiales fuera de especificación, y almacenamiento de muestras.

3.7- Materiales de acondicionamiento

La adquisición de material de acondicionamiento debe ser realizada a través de proveedores calificados. La manipulación y control de los materiales de acondicionamiento se debe realizar con igual procedimiento al utilizado con las materias primas.

Se debe prestar particular atención a los materiales de acondicionamiento impresos. Deben ser almacenados en condiciones seguras para evitar la posibilidad de acceso a personal no autorizado. Los materiales de acondicionamiento se deben dispensar para su uso, exclusivamente por el personal designado, siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.

3.8- Materiales de desecho

Debe existir un local para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho hasta su destino final.

No se debe permitir acumular los materiales de desecho. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos

de retiro fuera de los edificios. Deben ser eliminados de manera segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes de acuerdo a las normas que regulan ese aspecto de la generación, manipulación, transporte, tratamiento y disposición final de residuos peligrosos.

3.9- Caracterización de Bancos de Células

Un banco de células es un conjunto de viales que contienen células almacenadas en condiciones definidas.

El banco de células debe obtenerse a partir de una fuente calificada (exenta de agentes adventicios bacteriales, fúngicos o virales), de antecedentes conocidos y documentados, que incluyan los métodos, reactivos y materias primas utilizadas para la creación del banco y las condiciones de almacenamiento.

Las células del banco deben someterse a ensayos de identidad definidos por el EPC, para verificar la ausencia de contaminación cruzada con otras líneas celulares y estabilidad de sus propiedades luego del almacenamiento. Las pruebas de potencia se diseñarán en función de cada tipo celular en particular.

Deben conservarse registros de todas las materias primas utilizadas en el procesamiento y cultivo de las células que formarán parte del banco de células, a saber: medios de cultivo, enzimas, soluciones salinas, criopreservantes, etc.

Los bancos de células pueden ser de dos tipos: Bancos Maestro de Células (BMC) o Bancos Celulares de Trabajo (BCT). Se consideran BMC a aquellos bancos que almacenan líneas celulares para múltiples ciclos de elaboración, mientras que los BCT almacenan células utilizadas en la elaboración puntual de una preparación celular.

3.9.1- Banco Maestro de Células (BMC)

Cada EPC deberá caracterizar su BMC. Para ello deberá establecer y mantener procedimientos para:

- Realizar el análisis microbiológico de las células del banco, incluyendo pruebas de esterilidad, micoplasma, pruebas *in vitro* y/o *in vivo* para determinar la presencia de agentes virales adventicios, o priones según corresponda
- Determinar la ausencia de patógenos específicos, incluyendo -en el caso de células humanas- pruebas para CMV, VIH-1 y 2, HTLV-1 y 2, VEB, B19, VHB y VHC, Chagas, Toxoplasmosis, según corresponda. Para líneas celulares expuestas a componentes de la especie bovina o porcina (por ejemplo, suero, componentes del suero, tripsina), se realizarán las pruebas adecuadas que incluyen las de agentes adventicios de la especie bovina y/o porcina.
- Determinar la Identidad de las células, incluyendo pruebas para distinguir las células específicas a través de características físicas o químicas de la línea celular (es decir, fenotipo, genotipo, u otros marcadores).
- Determinar la pureza de las células del banco, incluyendo la identificación y cuantificación de cualquier contaminación.
- Determinar la potencia de las células (por ejemplo, linfocitos activados, secreción de dopamina, secreción de insulina), estado de diferenciación, y/o maduración (por ejemplo, células dendríticas).
- Determinar la Estabilidad fenotípica y genética del BMC después de múltiples subcultivos y criopreservaciones.

3.9.2- Banco Celular de Trabajo (BCT)

La caracterización del BCT es menos extensa ya que la mayoría de las pruebas fueron realizadas en el BMC. Cada EPC deberá:

- Realizar pruebas *in vitro* para agentes adventicios virales.
- Realizar el análisis microbiológico de las células incluyendo pruebas de esterilidad (hongos y bacterias) y detección de micoplasma.
- Determinar la identidad (por ejemplo por Southern blot, citometría de flujo).

3.10- Especificaciones

Cada EPC debe establecer las especificaciones de cada una de las Preparaciones celulares que elabore, con el objeto de confirmar la calidad de la preparación, mediante ensayos que permitan asegurar, dentro del conocimiento que se tenga del mismo, su seguridad y eficacia.

Las especificaciones deben establecerse a partir de la caracterización minuciosa de la preparación durante las distintas fases de su elaboración. La caracterización incluye, según corresponda, mediciones de propiedades físico-químicas, ausencia de patógenos conocidos, pureza, impurezas derivadas del proceso, potencia, viabilidad, esterilidad, identidad y cantidad.

Los EPC deben disponer de los datos surgidos de los estudios preclínicos y clínicos correspondientes (en caso de estar disponibles), a fin de ajustar las especificaciones para cada tipo de preparación celular.

Los EPC deben actualizar las especificaciones de sus preparaciones en virtud de nuevos datos aportados por lotes fabricados, experiencia internacional o solicitud del INCUCAI.

3.11- Consideraciones para la validación

El potencial para producir una amplia variación biológica en preparaciones celulares afecta el proceso de validación. Por dicha razón, el proceso debe estar diseñado de modo que admita una amplia gama de calidades y cantidades de material inicial.

Los EPC deben diseñar y cumplir con programas de validación que contemplen dicha variabilidad, y garantizar que los puntos finales críticos del proceso de elaboración y de las pruebas cumplan uniformemente con las especificaciones.

Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

Los programas de validación para los procesos de elaboración y control aplicables a cada preparación celular deben estar siempre disponibles a requerimiento del INCUCAI.

3.12- Fuente de células

Como fuente de células para la elaboración de preparaciones celulares, se puede usar una amplia variedad de células y tejidos. Para su obtención los EPC deben:

- a) desarrollar sistemas que permitan la trazabilidad del material desde la selección del donante y la procuración;
- b) tomar medidas para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas del donante al receptor;
- c) asegurar el cumplimiento de procedimientos asépticos durante la obtención y el procesamiento, para garantizar la seguridad de la preparación final.

Los EPC deben contar con procedimientos escritos para la procuración de células y tejidos, que se ajusten a lo establecido en el Anexo III de la presente norma.

Las células o tejidos deben obtenerse bajo controles y condiciones ambientales que permitan la recuperación aséptica de células con un alto grado de seguridad.

El EPC debe garantizar la capacitación del personal en todos los aspectos relacionados con la obtención de las células o tejidos, a saber, diferentes procedimientos de obtención de células, lavado quirúrgico, vestimenta, comportamiento dentro de la sala de operaciones, preparación del sitio de intervención, antisepsia, entre otros.

El material debe ser envasado en recipientes estériles, con cierre hermético, y cantidad suficiente de medio de transporte para mantener la viabilidad de las células o tejidos hasta su lugar de procesamiento en las instalaciones del EPC.

El procesamiento del material celular debe llevarse a cabo en instalaciones específicamente destinadas para tal fin y físicamente separadas del sitio de extracción.

El EPC debe demostrar, mediante la documentación que exige el programa de garantía de calidad referido a ello, que el medio de transporte utilizado resulta óptimo para mantener la viabilidad de las células.

El EPC debe validar los envases para el transporte, en términos de hermeticidad, cadena de frío y mantenimiento de las condiciones adecuadas de almacenaje durante el tiempo de transporte.

3.12.1- Células de Origen Autólogo

El EPC debe determinar si los procedimientos usados en la obtención, o elaboración implican riesgo de aumentar la propagación de agentes patógenos que puedan estar presentes en el donante y su

transmisión. Para ello debe requerir a los responsables de esos pacientes un informe exhaustivo de la situación clínica y biológica de los sujetos. Se debe documentar si el donante presenta una reacción positiva ante agentes patógenos específicos. También, debe describir las precauciones necesarias para evitar la propagación de virus u otros agentes extraños a personas distintas del receptor.

3.12.2- Células de origen alogénico

El EPC debe cumplir con lo establecido para la selección de donantes establecido en el ANEXO III.

El EPC debe describir el tipo de pruebas que efectúa, los datos de las historias clínicas y diagnósticos obtenidos de los donantes y considerar otras cuestiones, tales como la tipificación de los polimorfismos y la compatibilidad de los antígenos del complejo molecular de histocompatibilidad (MHC clase I-II) también denominado sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos), según sea necesario en cada caso.

4- DOCUMENTOS Y REGISTROS

4.1- Objetivos

La documentación es un requisito esencial del sistema de aseguramiento de la calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BPEyL. Asegura la disponibilidad de la información necesaria para la validación, revisión y análisis estadístico.

Son sus objetivos:

- a) definir las especificaciones y procedimientos para todos los materiales y métodos de elaboración y control;
- b) asegurar que todo el personal involucrado en la elaboración sepa qué hacer y cuándo hacerlo;

- c) asegurar que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir la liberación o no de una preparación celular ;
- d) asegurar la existencia de evidencia documentada y la trazabilidad;
- e) proveer registros y un informe de auditoría que permita la investigación.

El diseño y uso de los documentos depende del EPC. Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos de control para asegurar que todos los documentos indicados en esta norma y establecidos por ella, satisfagan los requisitos de la misma y estén correctos y adecuados para el uso pretendido.

4.2- Generalidades

4.2.1- Aprobación y emisión de documentos.

La Dirección del EPC deberá designar personas para examinar y aprobar todos los documentos establecidos en esta norma para su adecuación antes de su emisión. La aprobación, incluyendo fecha y firma del responsable, deberá ser documentada.

4.2.2- Distribución de documentos.

El EPC deberá asegurar que todos los documentos estén actualizados y disponibles y que aquellos innecesarios u obsoletos sean removidos a tiempo. Los documentos reemplazados deben retenerse por un período especificado. Asimismo, debe existir un sistema para prevenir el uso inadvertido de la versión reemplazada.

4.2.3- Modificación de documentos.

Ningún documento deberá modificarse sin autorización y aprobación. Cuando se producen modificaciones de especificaciones, métodos o procedimientos de obtención, procesamiento, almacenamiento, distribución o transporte, o relativos al sistema de calidad, las mismas deberán ser documentadas, revisadas y aprobadas por las personas que están en las mismas funciones o en la misma organización que las que ejecutaron la revisión y la aprobación original, a menos que otras personas hubieran sido designadas para tal misión. Además, cualquier modificación de especificaciones, métodos o procedimientos que puedan afectar la calidad, deberán ser validados como adecuados para el uso pretendido antes de su aprobación y distribución. Los resultados de las validaciones deberán ser registrados. Las modificaciones aprobadas deberán ser comunicadas al personal encargado en tiempo y forma y éste debe ser capacitado para implementar los cambios.

4.2.4- Registros de modificaciones de documentos. Control de cambios

Cada EPC deberá mantener registros de las modificaciones de documentos. Estos registros deberán incluir una descripción de la modificación, identificación de los documentos que han sufrido algún cambio, la firma de la persona responsable, la fecha de aprobación y la fecha en que las modificaciones entrarán en vigor.

4.2.5- Registro de reclamos y no conformidad

Cada EPC deberá mantener archivos de reclamos. Los documentos en los que se registran las quejas y no conformidades deben ser revisados regularmente para la identificación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención, modificación de procesos, nueva capacitación del personal.

Los EPC deben informar al INCUCAI la implementación de cualquier cambio que afecte la calidad de una preparación celular.

4.2.6- Contenidos

Todos los registros deberán ser legibles. Los contenidos no deben ser ambiguos: el título, naturaleza y propósito deben estar claramente estipulados. Deben redactarse en un estilo ordenado y ser fáciles de verificar.

4.2.7- Conservación

Todos los registros exigidos en esta norma deberán ser mantenidos en las instalaciones del EPC o en otro lugar razonablemente accesible para el personal del EPC o para la autoridad sanitaria competente.

Los registros deberán ser guardados de forma de minimizar su deterioro, prevenir pérdidas y permitir la búsqueda rápida. La documentación y registros que deban conservarse, podrán ser mantenidos mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos o por medios fotográficos u otro medio confiable. Si la documentación se maneja mediante métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar o modificarlos en la computadora, y debe haber un registro de los cambios y deleciones; el acceso debe restringirse mediante claves u otros medios y el ingreso de información crítica debe verificarse en forma independiente. Los registros almacenados electrónicamente deberán tener un respaldo mediante una copia de seguridad o cintas magnéticas, microfilms, impresiones en papel u otros medios.

Todos los registros necesarios relativos a un lote de la preparación celular deberán ser guardados por un período no menor a diez (10) años posteriores a la fecha de su liberación.

4.3- Documentos

4.3.1- Solicitud del médico tratante

Orden escrita y firmada por el médico tratante para la obtención y/o procesamiento y/o administración de la preparación celular. Debe identificar inequívocamente al donante y al receptor (o ambos cuando corresponda), y al tipo de preparación celular solicitado.

4.3.2- Rotulado – Etiquetado.

Los rótulos aplicados a envases, equipos e instalaciones deben ser claros, sin ambigüedades y con el formato acordado por el EPC. Además del texto, es útil en los rótulos usar colores para indicar el estado (ejemplos: en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).

El etiquetado de la preparación celular deberá asegurar a lo largo de las etapas, la identificación del mismo en los diferentes niveles de procesamiento.

4.3.3- Especificaciones y procedimientos de análisis.

Aquellos procedimientos de análisis descritos en los documentos y no codificados en farmacopeas o compendios internacionalmente reconocidos, deben estar validados en el contexto de las instalaciones y equipamiento disponibles antes de que sean adoptados como análisis de rutina.

Debe haber especificaciones fechadas y apropiadamente autorizadas, que incluyan ensayos de identificación, pureza y calidad para la preparación celular terminada. Cuando corresponda, también deben estar disponibles para materias primas, material de acondicionamiento y preparaciones intermedias.

Cada especificación debe aprobarse, firmarse, fecharse y ser mantenida por control de calidad, garantía de calidad o centro de documentación.

Serán necesarias revisiones periódicas de las especificaciones para cumplimentar las nuevas ediciones de los compendios utilizados como referencia.

Los documentos que describen procedimientos de análisis deben establecer la frecuencia requerida para el re-análisis de cada materia prima, tal como lo determine su estabilidad.

4.3.4- Especificaciones para materias primas y material de acondicionamiento.

Las especificaciones para las materias primas y material de acondicionamiento impreso deben proveer, si es aplicable, una descripción de los materiales, que incluya:

- a) la referencia, si existe, a un compendio de referencia;
- b) requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación, de ser aplicable.

Puede adicionarse otra información a las especificaciones, tal como:

- c) el proveedor y el productor original de los materiales;
- d) una muestra de los materiales impresos;
- e) directivas para muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;
- f) condiciones de almacenamiento y precauciones;
- g) el máximo período de almacenamiento antes de re-análisis.

El material de acondicionamiento debe cumplir las especificaciones, y ser compatible con el material y/o con la preparación celular que contiene. El material debe examinarse para el cumplimiento de las especificaciones, la presencia de defectos críticos

o mayores, como así también para la correcta identificación de dicho material.

4.3.5- Especificaciones para Preparaciones terminadas

Las especificaciones para Preparaciones terminadas deben incluir:

- a) el nombre designado de la Preparación y el código de referencia, donde sea aplicable;
- b) el/los nombre/s designado/s del/los componente/s celular/es.
- c) la dosis o una referencia a la misma;
- d) detalles del acondicionamiento, condiciones de almacenamiento y precauciones, cuando corresponda;
- e) directivas para el muestreo y análisis o una referencia a los procedimientos;
- f) los requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- g) el período de vida útil;

4.3.6- Procedimientos operativos estandarizados (POE) y otros registros

Los procedimientos operativos estandarizados y otros registros, como por ejemplo acciones tomadas o conclusiones, deben, entre otros, estar disponibles para:

- a) armado de equipos y validación;
- b) aparatos analíticos y calibración;
- c) mantenimiento, limpieza y sanitización;
- d) temas relacionados con el personal incluyendo calificación, entrenamiento, vestimenta e higiene;
- e) monitoreo ambiental;
- f) quejas;
- g) devoluciones;

- h) actividades relacionadas con: depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos humanos, etc;

Debe haber procedimientos operativos estandarizados y registros para la recepción de cada entrega de materia prima y material de acondicionamiento.

Debe haber procedimientos operativos estandarizados para el rotulado interno, cuarentena y almacenamiento de materias primas, materiales de envasado y otros materiales, en forma apropiada.

Deben estar disponibles y dispuestos en las proximidades de los equipos, los procedimientos operativos estandarizados para cada instrumento (p.ej: uso, calibración, limpieza, mantenimiento).

Debe haber procedimientos operativos estandarizados para el muestreo, que especifiquen a la/s persona/s autorizadas para tomar las muestras. Las instrucciones de muestreo deben incluir:

- a) el método de muestreo y el plan de muestreo;
- b) los equipos a utilizarse;
- c) cualquier precaución a observarse para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;
- d) la/s cantidad/es de muestra a tomarse;
- e) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;
- f) el tipo de envase para la muestra a utilizarse y rotulado de la misma. Debe indicarse si son para muestreo aséptico o no;
- g) cualquier precaución específica a observarse, especialmente en consideración del muestreo de material estéril o nocivo.

Debe haber procedimientos operativos estandarizados que describan los detalles del sistema de identificación de la Preparación, con

el objetivo de asegurar que cada Preparación intermedia, o final se identifique de forma específica.

El procedimiento operativo estandarizado para la identificación de la Preparación debe asegurar que no se utilice la misma identificación para Preparaciones diferentes. La asignación de la identificación de la Preparación debe registrarse inmediatamente. El registro debe incluir al menos la fecha de asignación e identidad de la Preparación Celular.

Debe haber procedimientos operativos estandarizados para el análisis de materiales y Preparaciones en diferentes etapas de la elaboración, describiendo los métodos y equipamiento a utilizarse. Los ensayos llevados a cabo deben registrarse.

Los registros de análisis deben incluir al menos la siguiente información:

- a) el nombre del material o preparación y, cuando corresponda, la dosis;
- b) el número de lote y, donde sea apropiado, el fabricante y/o proveedor;
- c) referencias a especificaciones relevantes y procedimientos de análisis;
- d) resultados de ensayos, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);
- e) la aprobación de las distintas etapas del procesamiento de cada preparación y del equipamiento utilizado en el mismo;
- f) fechas/s y número/s de referencia de análisis;
- g) las iniciales de las personas que llevaron a cabo el análisis;
- h) una declaración clara de la liberación o rechazo (u otra decisión de estado) y la firma fechada de la persona responsable designada.

Deben estar disponibles los procedimientos operativos estandarizados de liberación y rechazo de materiales y preparaciones terminadas por una persona autorizada.

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para controlar la distribución de preparaciones aprobadas a fin de asegurar que sólo aquellas aptas para su uso en seres humanos sean distribuidas.

Cada EPC deberá mantener registros de distribución de cada lote de preparaciones, que incluyan o que hagan referencia a:

- a) Nombre y dirección del profesional autorizado a cargo de la aplicación.
- b) Identificación y cantidad de preparaciones enviadas, con fecha de envío.
- c) El código o número necesario para la trazabilidad.
- d) Todos los datos consignados en el etiquetado de acuerdo a lo establecido en la normativa vigente.

Deben mantenerse registros de todas las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza u operaciones de reparación de los equipos principales y críticos, incluyendo fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones.

El uso de equipos principales y críticos y las áreas donde las preparaciones han sido procesadas debe registrarse apropiadamente en orden cronológico.

Debe haber procedimientos operativos estandarizados asignando la responsabilidad de la limpieza y sanitización y describiendo con suficiente detalle los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizarse e instalaciones y equipos a limpiar. Dichos procedimientos escritos deben seguirse y registrarse.

4.3.7- Reclamos

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para recibir, examinar, evaluar, registrar, y archivar en tiempo y forma y de manera uniforme los reclamos que impliquen una posible no-conformidad de la preparación celular, su rotulado o embalado. Tales procedimientos deberán asegurar que:

- a) Los reclamos serán recibidos, examinados, evaluados, investigados y archivados por personal designado por el EPC. La persona designada será la responsable de atender todos los reclamos y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea.
- b) Los reclamos orales sean documentados luego de su recepción.
- c) Se verifique si una investigación es necesaria y se tomen las acciones correctivas correspondientes. Cuando no fuera hecha una investigación, el EPC deberá mantener un registro que incluye el motivo por el cual la investigación no fue realizada y el nombre de los responsables de la decisión de no investigar.
- d) Se deberán incluir prescripciones en los procedimientos para decidir si el reclamo representa un evento a ser informado al INCUCAI.
- e) Se debe contar con procedimientos operativos estandarizados que describan las medidas que deban adoptarse en caso de reclamo referente a posibles defectos de la preparación celular.
- f) Todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de un reclamo deben ser registradas y referenciadas a los registros de producción correspondientes.
- g) Cualquier queja concerniente a una preparación celular defectuosa debe ser registrada con todos los detalles originales, e investigada minuciosamente. La persona responsable de control de calidad

debe estar involucrada normalmente en la revisión de dichas investigaciones.

- h) Si se descubre o existe sospecha sobre una preparación celular defectuosa, debe considerarse la necesidad de constatar otras preparaciones, para determinar si éstas también han sido afectadas.
- i) Cualquier reclamo relativo a eventos adversos (serios o no) o cualquier riesgo en la seguridad deberá ser inmediatamente examinado, evaluado e investigado por el personal responsable, debiendo ser mantenido en una sección especial del archivo de reclamos. Las investigaciones deberán incluir la verificación de falla en el desempeño o especificaciones de la preparación; si hubo óbito, lesión o dolencia grave involucrada, y la relación, si la hubiera, de la preparación con el incidente o evento adverso comunicado.
- j) Cuando fuera hecha una investigación, deberá ser mantenido un registro por el personal designado por el EPC. El registro de la investigación deberá incluir:
 - 1) Descripción de la preparación
 - 2) Fecha de recepción del reclamo
 - 3) Código de identificación utilizado (número de lote)
 - 4) Nombre, dirección y teléfono del denunciante
 - 5) Naturaleza del reclamo
 - 6) Resultados de la investigación. Los mismos deberán incluir:
 - Fechas de la investigación
 - Detalles del reclamo
 - Respuesta al denunciante (Cuando no fuera dada una respuesta al denunciante, el motivo deberá ser registrado)

- Acción correctiva tomada.

4.3.8- Documentación del donante

Todo EPC deberá contar con el certificado de elegibilidad del donante y el consentimiento informado.

4.3.8.1- Certificado de elegibilidad

Corresponde a la certificación de elegibilidad del donante, rubricada por el profesional responsable de la misma (Ver ANEXO III).

4.3.8.2- Consentimiento informado

La hoja de información al paciente y el consentimiento informado deberán ser utilizadas en toda donación de células, sea para su uso terapéutico en prácticas corrientes como en investigación, debiendo respetarse todas las exigencias legales y éticas vigentes.

4.3.8.2.1- Donación con fines terapéuticos

En el caso de que la donación de células humanas se realice con fines terapéuticos para prácticas consideradas corrientes, se deberá garantizar la confidencialidad del donante, en los casos de uso alogénico no relacionado.

El equipo autorizado debe proveer al donante toda la información pertinente al proceso de donación, riesgos involucrados, ensayos de laboratorio y toda la información necesaria para la correcta comprensión del consentimiento informado.

4.3.8.2.2- Donación con fines de investigación clínica

En el caso de que la donación de células humanas se realice con fines de investigación clínica, los requisitos de la hoja de información al donante y consentimiento informado deberán sumar todas

las exigencias previstas en las leyes y normativas nacionales e internacionales que apliquen en la materia. Tanto aquellas referidas a investigación clínica e investigación con células, como las referidas a protección de datos personales y protección de datos genéticos.

En todos los casos la hoja de información al paciente y el consentimiento informado deberán ser incluidos en el protocolo, para la correspondiente aprobación por el Comité de Ética de Investigación (CEI) del INCUCAI.

5- ESTRUCTURA EDILICIA

Todo EPC deberá contar con una estructura apta para realizar la elaboración de una preparación celular que contiene células viables de origen humano. Los locales deben ser adecuados a las operaciones que se efectuarán.

5.1- Generalidades

El plano de los locales, su construcción, su concepción y su utilización deben minimizar los riesgos de confusión o de error estableciendo un flujo lógico de materiales y de personal, contribuyendo a la protección del personal y permitiendo una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación, contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de las preparaciones celulares.

Los locales deben estar claramente identificados y señalizados. Donde se genere polvo (por ejemplo durante pesadas, muestreos, etc.), se deben tomar medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Los locales deben ser cuidadosamente limpiados y, donde sea aplicable, desinfectados de acuerdo a procedimientos operativos estandarizados.

Los locales usados para la elaboración de preparaciones terminadas deben ser convenientemente diseñados y construidos para facilitar la correcta limpieza y desinfección de acuerdo a procedimientos operativos estandarizados.

El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados de modo tal que no influyan negativamente, directa o indirectamente, ni sobre las preparaciones durante su elaboración y almacenamiento, ni sobre el correcto funcionamiento del equipamiento.

Se debe asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento de los locales, no presenten ningún peligro a la calidad de las preparaciones.

Los locales deben ser diseñados y equipados para proporcionar la máxima protección contra la entrada de insectos, pájaros y otros animales.

Las áreas clasificadas, locales y cabinas destinadas al procesamiento de preparaciones celulares deben haber sido objeto de una calificación. Para ello, cada área contará con una ficha descriptiva que deberá actualizarse en caso de modificación y según el ritmo de revisión previsto por los procedimientos. Estas zonas no deben ser utilizadas como lugares de paso para el personal ni para el almacenamiento de insumos, salvo insumos propios del procesamiento.

El acceso a las diferentes zonas de trabajo estará estrictamente restringido a las personas autorizadas, quedando terminantemente prohibido fumar, comer o beber, excepto en áreas anexas destinadas a estos fines.

5.2- Circuito logístico / Locales y áreas

Se denomina área a la zona de trabajo de un determinado procedimiento. Varias áreas podrán compartir un mismo espacio físico o estar en edificios o locaciones diferentes, en tanto el traslado de material o personas no involucre infringir ninguna normativa de este documento.

5.2.1- Áreas Auxiliares

Las zonas de descanso del personal y las destinadas a realizar ingestas deben estar separadas de las áreas de elaboración y control.

Los vestuarios generales y los sanitarios deben ser de fácil acceso, apropiados para el número de usuarios y no deben comunicarse directamente con las áreas productivas y de almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento, si los hubiera, deben estar separados de las áreas de producción.

Los alojamientos de animales (biotérios), si los hubiera, deben estar bien aislados de otras áreas, con un ingreso independiente y exclusivo para animales. Las instalaciones de manejo de aire deben ser independientes.

5.2.2- Áreas de Depósito

Las condiciones de almacenamiento de la preparación celular e insumos, dependerán del procesamiento utilizado y del método de conservación requerido. Cualquiera sea la técnica de conservación utilizada, los materiales no aprobados o no conformes deberán ser guardados en forma separada, de los materiales aprobados o conformes. Las preparaciones deben ser identificadas de manera adecuada a los efectos de evitar cualquier utilización que no haya sido avalada por personal calificado y designado a ese efecto.

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para el control de las áreas de almacenamiento de preparaciones e insumos utilizados en el EPC, para evitar mezclas, daños, deterioros u otros efectos adversos durante cualquier período anterior a su distribución o uso.

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para autorizar la recepción o retiro de insumos de las áreas de almacenamiento. Cualquier control numérico u otra forma de identificación deberán ser legibles y claramente visibles. Cuando la calidad de los insumos utilizados en el EPC se deteriore con el tiempo, los mismos deberán ser almacenados de manera de facilitar la rotación de los stocks (vence primero sale primero). Las condiciones de los insumos deberán ser evaluadas en intervalos adecuados.

Las áreas de depósito deben ser de capacidad suficiente para permitir un almacenamiento ordenado de varias categorías de insumos y preparaciones con correcta separación y segregación (materias primas, materiales de acondicionamiento, reactivos, etc.). Se deben mantener segregados los insumos o preparaciones rechazados, retirados del mercado o devoluciones con el fin de asegurar que los mismos no sean inadvertidamente distribuidos o usados.

Cualquier sistema reemplazante de la cuarentena física debe brindar una seguridad equivalente.

Las áreas de depósito deben ser diseñadas o adaptadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias, secas y suficientemente iluminadas y mantenidas a temperaturas compatibles con los elementos almacenados. Donde sean requeridas condiciones especiales de almacenamiento (ej.: temperatura y humedad) éstas deben ser provistas, monitoreadas y registradas.

Las zonas de recepción y expedición deben estar separadas, y además deben proteger a los insumos y preparaciones de las condiciones

ambientales externas. Las áreas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para, cuando sea necesario, permitir la limpieza de los contenedores de los materiales entrantes antes de su almacenamiento. Los materiales peligrosos y sustancias que presenten especial riesgo de abuso, fuego o explosión, deben ser almacenados en áreas seguras.

Normalmente debe haber un área de muestreo separada para las materias primas.

5.2.3- Área de pesada

La pesada de materias primas debe ser realizada en áreas de pesada separadas, destinadas para tal fin, por ejemplo, provistas para el control de polvo. No se deberán pesar insumos que generen polvo en áreas clasificadas.

5.2.4- Área de Control de Calidad

Los procedimientos de control de calidad deben estar separados física o temporalmente de los procesos de producción, pudiendo ser tercerizados o realizarse en otro edificio. Las áreas donde se realicen ensayos microbiológicos o con radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

El almacenamiento de muestras, sustancias y materiales de referencia (si fuese necesario con refrigeración), solventes, reactivos y registros debe realizarse en lugares específicos para control de calidad, evitando mezclas y contaminación cruzada.

5.2.5- Área administrativa y de archivo

En esta zona se cumplen el conjunto de formalidades administrativas ligadas a todas las actividades del centro elaborador. Deberá contar con un registro en libro foliado, entregado por el INCUCAI, para el ingreso de muestras y el egreso de preparaciones. Contará con el

archivo de toda la documentación vinculada a todas las actividades del centro elaborador.

5.2.6- Área de descontaminación, lavado y esterilizado de materiales y equipos utilizados en el procesamiento.

El área deberá cumplimentar lo establecido en la normativa vigente referente a residuos patogénicos.

Cada EPC deberá eliminar los efluentes líquidos, sólidos y semisólidos de materiales utilizados en el procesamiento y desechos, de manera segura, oportuna e higiénica, en conformidad con la normativa vigente para la eliminación de residuos patogénicos. Todo insumo o elemento que ha tenido contacto con un tejido debe ser tratado como residuo patogénico. El tratamiento del aire se deberá realizar según los procedimientos recomendados por la OMS.

5.2.7- Áreas de elaboración de preparaciones celulares.

5.2.7.1- Generalidades

La elaboración de preparaciones que contienen células destinadas a ser aplicadas en seres humanos está sujeta a requisitos especiales, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de sustancias pirogénicas.

Para minimizar riesgos debido a la contaminación cruzada se acepta el principio de "trabajo en campaña" (separación en el tiempo) en las mismas instalaciones, siempre que se tomen las precauciones específicas y sean hechas las validaciones necesarias (incluyendo validación de limpieza).

La adecuación del trabajo, del lugar de incubación y de almacenamiento de materiales usados durante el proceso, debe permitir la ubicación lógica y ordenada de los mismos para minimizar el riesgo de

la confusión entre diferentes preparaciones o insumos, evitando la contaminación cruzada, y minimizando el riesgo de la omisión o mala aplicación de cualquier etapa de elaboración o control.

Los locales deben ser distribuidos de forma tal que permitan que la elaboración se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico, que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

Donde las materias primas estériles, los materiales de acondicionamiento primario y las preparaciones intermedias o finales sean expuestas al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas, sin grietas, ni empalmes abiertos, no deben liberar partículas de material y deben facilitar la limpieza y, en caso de ser necesario, la fácil y eficaz desinfección.

Las cañerías, los montajes de luz, los puntos de ventilación y otros servicios deben estar diseñados para evitar la creación de hendiduras que sean dificultosas para limpiar. Para el propósito de su mantenimiento deben también, si es posible, ser accesibles por fuera de las áreas de elaboración.

Los desagües deben ser de las medidas adecuadas, diseñados y equipados para prevenir el reflujo. Los canales abiertos deben ser evitados cuando sea posible, pero si éstos son necesarios deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.

Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con sifones efectivos y cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el reflujo de los líquidos.

Las áreas de elaboración deben ser monitoreadas regularmente durante los períodos de elaboración y no elaboración, para asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

Las áreas de producción deben estar bien iluminadas.

5.2.7.2- Áreas limpias

Las diversas operaciones que comprenden el proceso de elaboración de preparaciones estériles deben llevarse a cabo en áreas limpias; las mismas se clasifican en cuatro grados o clases (ver tabla 1), de acuerdo a las características requeridas del ambiente.

Tabla 1. Sistema de clasificación del aire en la elaboración de preparaciones estériles

Grado	Máx. número de partículas permitidas/m ³				Clase	Máx. número de microorganismos viables permitidos/m ³ de aire
	0,5 – 5,0 µm		> 5 µm			
	En Reposo	En operación	En Reposo	En operación		
A	3500	3500	1	1	100	<1
B	3500	350000	1	2000	1000	10
C	350000	3500000	2000	20000	10000	100
D	3500000	No definido	20000	No definido	100000	200

Cada operación de elaboración requiere de un determinado grado de limpieza para minimizar el riesgo de contaminación por partículas o microorganismos de las Preparaciones o insumos que están siendo manipulados. Estas áreas deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza y se debe suministrar a las mismas solamente aire que ha pasado a través de filtros de eficiencia comprobada correspondiente al nivel de limpieza requerido. El ingreso a las áreas limpias debe efectuarse a través de esclusas, tanto para el personal como para los materiales y equipos.

Para reunir las condiciones de "en operación", estas áreas deben estar diseñadas para alcanzar ciertos niveles especificados de aire limpio en el estado de "en reposo". Este último estado es la condición donde la instalación está completa, y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal. El estado de "en operación" es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente.

- Grado A: Es el área para operaciones de alto riesgo, ejemplos: procesamiento de tejidos, cultivo de células, preparaciones asépticas. Normalmente tales condiciones son provistas por una cabina de seguridad biológica. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,45 m/s +/- 20% (valor orientativo).
- Grado B: Es el área que rodea a la de grado A. Se realizan operaciones que no involucran a la Preparación Celular, ejemplos: filtración de soluciones de limpieza.
- Grado C y D: Son las áreas limpias para llevar a cabo los pasos menos críticos de la elaboración de Preparaciones estériles.

Para alcanzar los grados de aire C y D, el número de cambios de aire debe ser apropiado para el tamaño del área, del equipo y personal presente en ella. Se requieren al menos 20 cambios de aire por hora para áreas con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA).

Se deben establecer límites de alerta y de acción apropiados para los resultados del monitoreo de partículas y microorganismos. Si éstos se exceden se deben tomar las acciones correctivas apropiadas según procedimientos operativos estandarizados.

Las condiciones de partículas indicadas en la tabla 1 para la situación "en reposo", deben recuperarse en ausencia de personal tras un breve período de "limpieza" de 15-20 minutos (valor orientativo), una vez finalizadas las operaciones.

Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Se deben usar métodos tales como placas de exposición, aire forzado, muestreo de superficies (por ejemplo hisopos y placas de contacto). Las zonas no deben contaminarse por los métodos de muestreo utilizados en la operación. Deben tenerse en cuenta los resultados del control ambiental en la evaluación de los lotes para su posterior liberación. Tanto las superficies como el personal deben ser monitoreados después de operaciones críticas.

Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. Es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de elaboración, como por ejemplo después de la validación de los sistemas, de la limpieza y de la fumigación.

Los grados de las áreas como se han especificado, deben ser elegidos por el EPC sobre la base de la naturaleza de las operaciones del proceso y a las validaciones.

En la tabla 2 se muestran los límites para el monitoreo microbiológico de áreas limpias en operación expresados en unidades formadoras de colonia (UFC). Los métodos de muestreo y los valores que incluye la tabla no representan especificaciones, sino recomendaciones.

Tabla 2. Límites para el monitoreo de contaminación microbiología.

Grado	Muestreo de aire (UFC/m ³)	Placas de exposición (90mm) (UFC/4hs)	Placas de contacto (55mm) (UFC/placa)	Impresión de guantes (cinco dedos) (UFC/guante)
A	<3	<3	<3	<3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

De ser posible, todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control.

Deben existir vestuarios para permitir el cambio de ropa antes de ingresar al sector.

Para un EPC tipo 1 toda manipulación que implique ruptura de una barrera de esterilidad (como por ejemplo tomas de muestra), debe ser realizada en un ambiente Clase A.

Para un EPC tipo 2 se deben cumplir las siguientes condiciones:

- a) El ambiente clase A deberá estar rodeado como mínimo de un área clase C.
- b) Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse y los locales deben

tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

c) En caso de existir cielorrasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

d) Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas del cambio de ropa, para minimizar así la contaminación de las ropas de protección con microorganismos y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas preferentemente en los vestuarios, y no en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

e) Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y/o con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

f) La alimentación de aire filtrado mantiene, bajo cualquier circunstancia, una presión positiva con relación a las zonas vecinas, imponiendo una circulación de aire desde las de mayor seguridad hacia las de menor seguridad. Debe quedar demostrado que el diseño de aire filtrado no presenta contaminación ni circulación de aire hacia una zona de mayor seguridad, es decir, al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto las Preparaciones.

g) Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10 – 15 pascales (valor orientativo). Debe

demostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación; así, por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones, hacia un área de mayor riesgo para las preparaciones.

h) La alimentación del aire debe estar provista de un sistema de alarma que detecte cualquier deficiencia. Entre una y otra área, donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.

i) Debe restringirse el acceso innecesario a las áreas limpias, donde podrían colocarse barreras para tal efecto.

6- IDENTIFICACIÓN Y TRAZABILIDAD

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para la identificación de las preparaciones celulares en todas sus etapas (desde la obtención de la fuente de células hasta la liberación para su administración).

Para poder realizar el seguimiento de una preparación celular a lo largo del procesamiento y distribución, es necesario la identificación de cada preparación intermedia o terminada mediante la identificación inequívoca de cada envase.

La identificación del receptor es responsabilidad del EPC. Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para asegurarse que una determinada preparación, sea aplicada inequívocamente al receptor correspondiente.

Para la identificación existen diferentes métodos que permiten describir la ruta que ha realizado la preparación y el estado en que se

encuentra. Las dos tecnologías más usadas en este ámbito son: los códigos de barras y el RFID (Identificador de Radio Frecuencia).

La trazabilidad es la propiedad de poder conocer, a partir de la preparación final, todos los elementos críticos que intervinieron en el proceso de obtención del mismo incluyendo fechas y horas, identidades y cantidades de insumos utilizados, condiciones ambientales, operadores, instrumentos, equipamiento, etc.

Respetando totalmente la confidencialidad, debe haber un sistema que permita rastrear el trayecto de cada donación de células o tejidos, tanto a partir del donante como a partir de la preparación celular final.

Cuando corresponda, debe establecerse un procedimiento que describa el sistema de información entre el centro de recolección/banco de tejidos y el EPC para poder trazar inequívocamente los datos.

El EPC para garantizar la trazabilidad deberá identificar por lo menos:

- El origen de sus componentes.
- La historia de los procesos aplicados a la preparación celular.
- Las condiciones de almacenamiento y distribución.
- El receptor de la preparación final.

7- CONTROLES Y ENSAYOS

7.1 Generalidades

Los EPC deben desarrollar un sistema de control periódico sobre todas las etapas involucradas en la elaboración de una preparación celular, desde la obtención de la fuente de células hasta la preparación final, con el fin de garantizar la calidad de la misma en todas las instancias de su elaboración y asegurar que esté en conformidad con sus especificaciones. Se deberán establecer y mantener procedimientos

escritos de control de los procesos, en donde se incluyan claramente los puntos críticos en la elaboración de cada preparación celular (tiempo de cultivo, número de divisiones celulares esperadas, condiciones de cultivo como temperatura, concentración de gases, medios de cultivo/soluciones y concentración de los mismos, etc.). En caso de poseer más de una condición de cultivo celular, se deberán realizar controles de la eficiencia de cada paso del protocolo de cultivo. En dichos puntos críticos, se evaluarán los criterios que determinarán la continuación o no del proceso de elaboración.

Los procedimientos deberán describir los métodos y equipamiento a utilizarse para el análisis de materiales y preparaciones en diferentes etapas de la elaboración; deberán contemplar, como mínimo, aspectos relacionados con la seguridad (esterilidad, micoplasmas, ausencia de capacidad teratogénica), pureza e identidad (endotoxinas, morfología, marcadores de membrana (de existir), marcadores bioquímicos (de existir)).

En el caso de preparaciones que contienen células modificadas genéticamente, se deberán establecer y mantener procedimientos escritos en donde se realice una descripción detallada del método de transferencia génica (vector viral o método no viral utilizado), eficiencia mínima requerida de la transferencia, nivel y duración de la expresión del/los transgenes, etc.

Los EPC deben conservar los registros de validaciones de cada uno de los métodos de control aplicados en los puntos de control del proceso.

Las preparaciones intermedias del proceso que no cumplan con los criterios de control no podrán continuar con el proceso de elaboración.

Se deberán registrar los controles de procesamiento (Ver "Documentos y Registros").

7.2- Control de calidad

En control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, especificaciones y ensayos, como así también los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la liberación de preparaciones celulares sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria.

Donde sea aplicable, cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para identificar técnicas de muestreo válidas, necesarias para controlar la elaboración de la preparación celular en todas sus etapas.

Los planes de muestreo deberán ser formalizados por escrito y basados en una lógica estadística válida. Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que los métodos de muestreo sean adecuados al uso pretendido y que sean revisados regularmente, especialmente en el incremento de eventos tales como el aumento de Preparaciones celulares y materiales utilizados no-conformes, informes de auditoría de calidad adversos o reclamos continuos.

Cada EPC deberá establecer y mantener las actividades de controles y ensayos necesarios para asegurar que todos los requisitos especificados sean alcanzados. Los resultados de todos los controles y ensayos deberán ser documentados.

Siempre que sea posible, el EPC se esforzará por respetar la independencia entre las áreas de elaboración y control de calidad.

Los requerimientos básicos para control de calidad son los que siguen:

- a) Instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para muestreo, inspecciones y control de materias primas, material de acondicionamiento,

intermediarios y preparación final, así como para el monitoreo de las condiciones ambientales para el cumplimiento de las BPEyL.

- b) Las muestras deben ser tomadas por métodos y personal calificado y entrenado
- c) Se debe realizar calificación de equipos e instrumentos y validación de metodologías.
- d) Se deben realizar registros, demostrando que todos los procedimientos de muestreo, inspección y control se han llevado a cabo y que cualquier desvío ha sido completamente registrado e investigado.
- e) Las preparaciones terminadas deben respetar la fórmula o acondicionamiento final especificado. De no poder cumplirse este requisito, deberá registrarse la desviación y el motivo por el cual fue utilizada la preparación de todas maneras.
- f) Se deben registrar los resultados de las inspecciones y controles de materiales, intermediarios (de existir) y Preparaciones finales según especificaciones; la evaluación de las mismas debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de elaboración, como así también de los desvíos de los procedimientos especificados.

7.2.1- Control de materias primas:

Antes de la liberación de una materia prima o material de acondicionamiento para su uso, el encargado de control de calidad debe asegurar que los materiales han sido controlados conforme con las especificaciones establecidas en los documentos pertinentes.

7.2.2- Controles de recepción de fuentes de células

Cada EPC deberá asegurar la capacitación del personal encargado de la toma de fuente de células del tejido a procesar, a fin de que se

ajusten a las especificaciones establecidas para su posterior procesamiento.

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para la evaluación y aceptación de fuentes de células que serán procesadas en la elaboración de una preparación celular. Las fuentes de células no deberán ser procesadas hasta que sea verificada su conformidad a los requisitos establecidos. La aceptación o rechazo deberá ser documentado.

7.2.3- Controles y ensayos durante el procesamiento

Los EPC deben desarrollar un sistema de control periódico sobre todas las etapas involucradas en la elaboración de una preparación celular, desde la obtención de la fuente de células hasta la preparación final, con el fin de garantizar la calidad de la misma en todas las instancias de su elaboración.

En caso de poder reprocesar una preparación intermedia rechazada (siempre y cuando existan procedimientos para ello), el nuevo material reprocesado debe cumplir con las especificaciones de proceso originales.

Los EPC deben conservar los registros de validaciones de cada uno de los métodos de control aplicados en los puntos de control del proceso.

7.2.4- Controles de Preparación terminada

7.2.4.1- Consideraciones generales

Las preparaciones celulares deben someterse a métodos analíticos que permitan garantizar su identidad, pureza y seguridad. La dosis y la potencia serán analizadas en caso de conocerse la tecnología y disponer suficiente material para ello. Dada la complejidad y el alcance de

las preparaciones celulares, se dispone de una amplia variedad de metodologías que pueden emplearse para evaluar su calidad.

En función de las características particulares de cada preparación celular, cada EPC debe establecer los métodos de control adecuados.

La siguiente tabla brinda una serie de ejemplos de métodos o enfoques generales para satisfacer los requisitos de las pruebas en preparaciones celulares. Estos requisitos deben estar subordinados a la posibilidad tecnológica de realizar los análisis sobre la población celular de estudio, a la cantidad de células que se pretende utilizar en la investigación o terapia y que haya conocimiento suficiente para tal fin.

Identidad	Determinación de marcadores de superficie. Especie. Morfología. Marcador bioquímico.
Dosis	Número de células viables. Enumeración de población celular específica. ADN total. Proteína total.
Potencia	Número de células viables Valoraciones biológicas: - Ensayo de formación de colonias. - Función del gen expresado. - Inducción de efectos indirectos
Pureza	Porcentaje de células viables. Porcentaje de células transducidas. Porcentaje de células con marcador de superficie específico.

	Contaminantes del proceso. Pirógenos y endotoxinas.
Seguridad	Micoplasmas. Esterilidad. Virus adventicios.

7.2.4.2- Seguridad

Las pruebas de seguridad tienen por objetivo prevenir el uso inadecuado de preparaciones contaminadas, mal manejadas o procesadas, y con riesgo de transmitir enfermedades infecciosas.

El manejo inadecuado puede alterar la integridad y la función de las preparaciones al introducir microorganismos o contaminar las mismas con células de otro donante o paciente durante la recolección, el procesamiento o el almacenamiento.

Se debe efectuar la detección sistemática y las pruebas de enfermedades transmisibles a los donantes de todas las fuentes de células que se pretenden emplear en la elaboración de preparaciones celulares.

Se deben llevar a cabo sobre las preparaciones celulares, ensayos de esterilidad (aerobios, anaerobios estrictos / facultativos y hongos), y cuando corresponda ensayos de detección de micoplasmas, como requisitos mínimos de seguridad.

La vida útil de las preparaciones celulares puede ser más breve que el tiempo necesario para examinar la esterilidad y detectar agentes adventicios con métodos tradicionales. El desarrollo de métodos alternativos rápidos y validados permite la evaluación y la liberación oportuna. En forma alternativa, se deberá controlar la esterilidad y los

agentes adventicios durante la elaboración con validaciones de limpieza y controles de calidad de área y protocolos de trabajo estrictos.

7.2.4.2.1– Controles de esterilidad

Debido a que no existen métodos aprobados para la evaluación de esterilidad en preparaciones celulares, cada EPC debe elegir y validar el método que usará.

7.2.4.2.2- Micoplasma

Existen diversas fuentes potenciales de contaminación por micoplasma. Las preparaciones cuyas materias primas son de origen animal, tal como el suero utilizado en el cultivo, y el mismo ambiente de cultivo, en particular en los sistemas de cultivo abierto, son los principales causantes de contaminación.

Los EPC, cuando corresponda, deben realizar la detección de contaminación por micoplasma durante el proceso de elaboración, en los puntos más críticos para detectarla. Por ejemplo, durante un proceso de expansión celular, tomar la muestra de todos los recipientes de los cultivos en marcha, antes del lavado de las células.

Debido a la limitada vida útil de muchas preparaciones celulares, no siempre es posible realizar el ensayo recomendado, basado en el cultivo, previo a la liberación de la preparación celular. En esos casos, se deberán utilizar otros métodos más rápidos como el de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El EPC deberá documentar los datos apropiados para demostrar que el análisis de PCR (u otro análisis alternativo) posee la sensibilidad y especificidad adecuadas.

7.2.4.2.3.- Virus adventicios

Los EPC, en el caso de trabajar con BMC o BCT, deberán realizar la detección de virus adventicios en las células del banco.

- **Análisis viral in vitro**

Los EPC deberán realizar y documentar el análisis de detección viral in vitro. Para realizar dicho análisis se deberá sembrar la muestra de células del banco en varias líneas celulares indicadoras susceptibles, tales como la línea de células humana MRC-5 o Vero de primates. La elección de las células utilizadas dependerá de la especie de origen de la preparación celular a analizar.

Un análisis adecuado debe incluir cultivos en monocapa de la misma especie y tejido utilizado para la elaboración de la Preparación Celular, así como una línea de células de primates no humanos y humanas susceptibles a los virus humanos. Además, el análisis debe incluir una medida de ambos virus citopático y hemadsorbente.

- **Análisis viral in vivo**

Los EPC deberán realizar y documentar el análisis de detección viral in vivo. Para realizar dicho análisis deberán inocular la muestra de células en animales, tales como ratones adultos y lactantes y huevos embrionados de gallina.

Se debe considerar la conveniencia de incluir el análisis adicional de hámsters, conejos y monos. Estos estudios evalúan en los animales de experimentación cualquier indicio de enfermedad. Si los análisis adicionales son adecuados, se deben describir y explicar la aptitud de los animales utilizados.

- **Análisis específicos de especie para la detección de virus adventicios.**

Los EPC deberán realizar y documentar el análisis de detección viral específico de especie. Cada EPC deberá describir y registrar los análisis que se llevan a cabo y en la etapa de elaboración en la que se efectuó el análisis. En el caso de utilizarse una línea celular humana realizar el análisis para detectar patógenos humanos (CMV, VIH-1 y 2, HTLV-1 y 2, VEB, VHB, VHC, B19), y otros agentes virales humanos, según corresponda. Este análisis es importante ya que las células son manipuladas durante períodos de tiempo prolongados y los patógenos humanos pueden ser introducidos o propagados durante los períodos de cultivo extendidos.

7.2.4.3- Ensayos para determinación de dosis

Las preparaciones celulares se pueden dosificar sobre la base de la enumeración de una o más poblaciones de células. Cuando la preparación está en una suspensión homogénea única de células, el ensayo más utilizado es el número de células viables.

En el caso de preparaciones celulares no homogéneas, con células que forman una estructura bi o tridimensional, pueden utilizarse mediciones alternativas para enumeración, como el área total de una capa de células, el peso húmedo, las proteínas totales o el ADN total, entre otros.

Todas las metodologías para la determinación de la dosis deberán estar contempladas en procedimientos escritos, y adecuadamente validados.

La dosis de una determinada preparación celular y los criterios y metodologías para su determinación deben sustentarse en los conocimientos adquiridos durante las fases de investigación previas, o de la bibliografía científica al respecto.

7.2.4.4- Potencia

La potencia se define como la actividad terapéutica de la preparación celular. Junto con la dosis, la potencia define la actividad biológica de la preparación.

Los EPC deben definir los ensayos de potencia para cada preparación celular, en función de la naturaleza de cada uno.

Las especificaciones de potencia deber ser verificadas con datos surgidos de los estudios preclínicos y clínicos correspondientes, en donde el estudio de potencia se correlacione con la funcionalidad de la preparación celular.

Se debe incluir información sobre la valoración de la variabilidad entre distintos lotes de la preparación, cuando corresponda, y, de ser posible, contar con un material de referencia para utilizar como control positivo.

Las determinaciones de potencia deben incluir, de ser posible, ensayos cuantitativos y cualitativos, que deben ser documentados. Se debe justificar sólidamente cuando, por la naturaleza de la preparación celular, se dificulte la determinación cualitativa de la potencia.

7.2.4.5- Pureza

Se debe optimizar el proceso de elaboración y purificación a fin de eliminar impurezas constantemente y, al mismo tiempo, conservar la actividad de la preparación.

Las pruebas de impurezas como parte de las pruebas específicas de liberación de preparaciones celulares deben reflejar los riesgos de seguridad asociados con la impureza, sobre todo cuando se trata de impurezas bioactivas (citoquinas, hormonas), inmunogénicas (agregados de productos, productos de degradación, proteínas no humanas) o que ejerzan otros efectos perjudiciales.

Cada EPC debe validar la determinación de impurezas durante la caracterización de la preparación celular.

Como parte de las pruebas de pureza los EPC deben llevar a cabo el ensayo de determinación de endotoxinas, cuando corresponda.

7.2.4.6- Identidad

Las pruebas de identidad deben ser apropiadas para el tipo de células presentes en la preparación.

Si la preparación final contiene más de un tipo celular, se deberá establecer la identidad de cada uno de ellos. Dichos controles deberán registrarse.

Los ensayos de identidad deben validarse durante la etapa de desarrollo de la preparación celular.

7.2.4.7- Estabilidad

7.2.4.7.1- Consideraciones generales

El estudio de estabilidad siempre debe diseñarse sobre la base de principios y enfoques científicamente sólidos, y un conocimiento cabal de la Preparación final y su uso terapéutico previsto.

Un programa de estabilidad bien diseñado y ejecutado asegurará, en gran medida, que la Preparación sea estable dentro de la vida útil especificada.

7.2.4.7.2- Desarrollo del protocolo de estabilidad

Los estudios de estabilidad deben estar detallados en un plan escrito que determine cómo se obtendrán y analizarán los datos de estabilidad a fin de avalar el período de caducidad de la preparación celular.

Los estudios deben incluir el análisis de las condiciones de almacenamiento, transporte y otras variables que puedan surgir desde la obtención de la preparación final hasta su aplicación.

Todos los ensayos empleados en el estudio de estabilidad deben ser validados y estar contemplados en procedimientos escritos.

Los estudios de estabilidad deben verificar que las condiciones de almacenamiento y transporte conserven la pureza y la potencia, de manera que cuando la preparación se administre al paciente, siga cumpliendo con las especificaciones de estabilidad.

Las especificaciones de estabilidad deben ser verificadas con datos surgidos de los estudios preclínicos y clínicos correspondientes, en donde el estudio de estabilidad se correlacione con la funcionalidad de la Preparación Celular.

7.3- Revisión de registro de la Preparación Celular

Antes de la liberación de una preparación celular, la misma debe contar con una autorización escrita, extendida por el responsable designado para ello.

La evaluación de las preparaciones terminadas debe abarcar todos los factores relevantes, incluyendo las condiciones de elaboración, los resultados de los controles en proceso, la documentación de la elaboración (incluyendo el acondicionamiento), cumpliendo con las especificaciones para la preparación terminada.

Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación de la preparación celular. Cualquier divergencia con las especificaciones deber ser profundamente investigada. Se debe llevar un registro escrito de la investigación e incluir la conclusión y la acción a seguir.

7.4- Registros de controles y ensayos

Cada EPC deberá mantener un registro de los resultados de los controles y ensayos exigidos por esta norma. Estos registros deben incluir los criterios de aceptación, las comparaciones de controles realizados, los resultados, el equipamiento usado y, la fecha y firma del responsable del control y del ensayo.

7.5- Liberación y administración de preparaciones celulares

7.5.1- Consideraciones generales

Antes de administrar una preparación celular a un paciente, puede ser necesario efectuar operaciones para la obtención de la dosis de la preparación final, que dependerán de la naturaleza de la misma. Estas operaciones pueden incluir descongelación, lavado, filtrado para eliminar sustancias no deseadas acumuladas durante el procesamiento, transferencia a una solución infusible, preparación con un soporte, entre otras.

Todas estas modificaciones y sus controles deben ser definidos y determinarse con precisión las especificaciones a las cuales la Preparación debe ajustarse.

7.5.2- Liberación de la preparación celular final

Los EPC deben llevar a cabo controles o pruebas adecuadas sobre las preparaciones celulares finales para asegurarse que cumplan con las

especificaciones de calidad antes de ser liberadas para su administración a pacientes.

Los requisitos mínimos deben incluir:

- Inspección física de la preparación celular, que incluyen por lo general, medidas para garantizar que tenga el aspecto adecuado en cuanto a color, turbidez, presencia de materia o partículas extrañas, integridad del envase, temperatura y etiquetado apropiado y exacto.
- Revisión de los registros de los procesos.
- Inspección administrativa de los registros relativos a la identidad del receptor previsto.
- Revisión de los resultados existentes hasta ese momento, de los ensayos de calidad que contemplen la identidad, esterilidad, potencia y pureza de la preparación celular.
- Revisión de los registros de elegibilidad del donante cuando corresponda.

7.5.3- Administración a pacientes

El paciente receptor de la preparación celular deberá ser acondicionado por personal idóneo a fin de reducir aspectos negativos que lleven a que dicha preparación no brinde el resultado biológico previsto, minimizando el riesgo de efectos adversos.

Se debe efectuar una evaluación completa del estado general del paciente y su aptitud para el tratamiento en las cercanías del momento de la administración de la preparación, independientemente de cualquier evaluación efectuada con anterioridad.

Se deben evaluar los tratamientos concomitantes que puedan interactuar con las preparaciones celulares.

El EPC debe contar con políticas y procedimientos escritos para notificarse de la evolución de los pacientes. El examen de evolución del paciente debe incluir indicadores capaces de detectar errores o problemas relacionados con todo el proceso de elaboración, con especial atención a las manipulaciones, el almacenamiento o el transporte después de la elaboración de la preparación.

Los efectos adversos serios deben ser debidamente notificados al INCUCAI.

7.6- Resultados de mediciones y ensayos

Cada EPC deberá consignar en forma visible los resultados de las mediciones y de los ensayos de todas las preparaciones celulares en procesamiento, materias primas utilizadas en la misma, incluyendo materiales de envasado y embalaje. Se deberá indicar la conformidad o no-conformidad de estos ítems para asegurar que sólo sean distribuidos y utilizados aquellos que hayan pasado por las inspecciones y ensayos exigidos.

Cada EPC deberá asegurar que los registros identifiquen la persona responsable de la liberación de la Preparación Celular.

7.7- Control ambiental

Cada EPC deberá establecer y mantener un sistema de control para prevenir la contaminación u otros efectos adversos sobre la preparación celular apta para su aplicación, y proveer condiciones de trabajo adecuadas para todas las operaciones. Las condiciones a ser consideradas para este control incluyen: iluminación, ventilación, espacio, temperatura, humedad, presión barométrica, contaminación aérea, electricidad estática y otras condiciones ambientales.

Cada EPC deberá inspeccionar periódicamente sus instalaciones y revisar su sistema de control para verificar si éste es adecuado y está

funcionando correctamente. Deberá efectuarse un registro y una revisión de los resultados de esas inspecciones.

7.8- Procesos automatizados

Cuando fueran usadas computadoras en el procesamiento, en el sistema de calidad o en los sistemas de procesamiento de datos, personas designadas por el EPC deberán validar el software de acuerdo con un protocolo establecido. Los resultados deberán ser documentados. Todas las modificaciones del software deberán ser hechas a través de una validación establecida y procedimientos aprobados, de acuerdo con la modificación de documentos en el Capítulo Documentos y Registros de este Anexo.

8.- CALIFICACION Y VALIDACION

Cada EPC debe identificar los trabajos de calificación y validación requeridos para probar que los aspectos críticos de sus operaciones particulares son controlados. Debe emplearse un enfoque de análisis de riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación.

Los elementos claves de un programa de calificación y validación de un EPC, deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

La calificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada de que:

- a) los locales, sistemas de soporte, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos para las BPEyL;
- b) los locales, sistemas de soporte y equipamiento han sido construidos e instalados en cumplimiento con las especificaciones de su diseño;

- c) los locales, sistemas de soporte y equipamiento operan de acuerdo con las especificaciones de su diseño;
- d) un proceso específico producirá consistentemente una preparación con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

Cualquier aspecto de operación, incluyendo cambios significativos en los locales, instalaciones, equipamiento o procesos, los cuales puedan afectar la calidad de la preparación, directa o indirectamente, debe estar calificado y validado.

La calificación y validación no deben considerarse excluyentes. Deben basarse en una revisión anual y se debe seguir un programa continuo para su implementación.

El compromiso de mantener un estado de validación debe estar especificado en la documentación relevante del EPC, como el manual de calidad o un plan maestro de validación.

La responsabilidad de llevar a cabo la validación debe estar claramente definida.

Se debe preparar y guardar un reporte escrito, resumiendo los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas.

Los procesos y procedimientos deben estar establecidos en base a los resultados de la validación realizada.

Es de importancia crítica prestar particular atención a la validación de métodos analíticos de ensayo, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.

9 - MATERIALES Y PREPARACIONES NO CONFORMES

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar que materiales y preparaciones que no estén en conformidad con los requisitos exigidos sean eliminados.

10- ACCIÓN CORRECTIVA

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para:

- a) Analizar todos los procesos, operaciones de procesamiento, informes de auditoría de calidad, registros de calidad, reclamos y otras fuentes de datos de calidad para identificar las causas existentes y potenciales de preparaciones y materiales de procesamiento no-conformes y otros problemas de calidad (el estudio deberá incluir análisis de tendencias para detectar problemas de calidad recurrentes).
- b) Investigar la no-conformidad a las especificaciones.
- c) Identificar la acción necesaria para prevenir la causa y prevenir la recurrencia de preparaciones celulares, materiales de procesamiento y/o fuentes de células no-conformes o con cualquier otro problema de calidad.
- d) Verificar o validar la adecuación de la acción correctiva para asegurar que la misma no afecte adversamente la preparación celular apto para implante.
- e) Implementar y registrar modificaciones en métodos y procedimientos necesarios como consecuencia de la identificación de problemas de calidad y de acciones correctivas.
- f) Asegurar que toda información sobre problemas de calidad sea divulgada entre todos los responsables de asegurar la calidad.

Todas las actividades exigidas en esta sección, así como sus resultados deben ser documentados.

11- EMBALAJE, ROTULADO Y TRANSPORTE

11.1- Embalaje de fuentes de células y Preparaciones celulares

Cada EPC deberá proyectar y elaborar el embalaje y contenedores para proteger a las fuentes de células a procesar y a las preparaciones celulares de cualquier alteración o daño durante las condiciones establecidas de obtención, procesamiento, almacenamiento, manipulación y distribución.

Se deben seleccionar y validar los materiales de refuerzo y aislamiento para armar un sistema de embalaje que contemple las condiciones extremas de transporte.

El embalaje que se diseñe debe contemplar, por lo menos, los siguientes elementos:

1. Embalaje interior. Debe estar compuesto por:
 - 1.1. Envase primario. Debe ser hermético, estanco y estar identificado.
 - 1.2. Envase secundario. Debe cumplir, siempre que sea posible, con las siguientes condiciones:
 - a) ser hermético, estanco y estar identificado;
 - b) en caso de que se coloquen varios envases primarios en un solo envase secundario, se los debe separar convenientemente para evitar todo contacto entre ellos, con la finalidad de prevenir roturas y desplazamientos;
 - c) llevar adherido a la superficie exterior del envase secundario una lista pormenorizada de su contenido.

- 1.3. Material absorbente adecuado. Se debe colocar entre el o los envases primarios y el envase secundario, en cantidad suficiente para poder absorber la totalidad del contenido del envase en caso de pérdida o rotura.

2. Embalaje exterior. Puede contener uno o más envases secundarios y debe cumplir con las siguientes condiciones:
 - 2.1. poseer una adecuada resistencia con relación a la capacidad, masa y uso al que esté destinado;
 - 2.2. la dimensión exterior más pequeña no debe ser menor a 100 mm;
 - 2.3. solamente debe contener las fuentes de células para procesamiento o las preparaciones celulares para aplicación;
 - 2.4. se deben colocar las identificaciones correspondientes, definidas por la legislación vigente, las cuales se deben aplicar de manera de no ser fácilmente desprendidas y/o retiradas del embalaje exterior.

11.2- Rotulado

Cada EPC deberá establecer y mantener procedimientos para asegurar la integridad del rotulado y para evitar el cambio de los mismos y/o de etiquetas identificadoras.

11.2.1- Integridad de los rótulos

Cada EPC deberá asegurar que los rótulos sean diseñados, impresos y, cuando corresponda, aplicados para permanecer legibles y adheridos al envase durante las condiciones establecidas de obtención de la fuente de células, procesamiento, almacenamiento y distribución previa al uso.

11.2.2- Inspección de los rótulos e instructivos

Los rótulos no deberán ser liberados para depósito o para uso hasta que una persona autorizada haya examinado su exactitud.

11.2.3- Almacenamiento de los rótulos

Cada EPC deberá almacenar y mantener los rótulos de manera de proporcionar su pronta identificación y evitar confusiones.

11.2.4- Control de los rótulos

Cada EPC deberá controlar los rótulos y las operaciones de embalado para evitar la confusión de rótulos.

Los rótulos de los envases contenedores de la fuente de células o Preparación Celular incluirán los siguientes datos:

- a) nombre o código de identificación
- b) nominación del contenido y uso a los que está destinado;
- c) nombre, domicilio y número de teléfono del receptor del envío y del remitente;
- d) fecha y hora de liberación y/o vencimiento del medio de transporte o de la Preparación Celular, cuando corresponda;
- e) las siguientes leyendas “Material para usar por única vez” y “No utilizar si el envase no está íntegro”;
- f) informar la presencia de trazas de antibióticos, preparaciones con materias primas de origen porcino, bovino u otra fuente animal, si correspondiese;
- g) una etiqueta de “Sustancia infecciosa – División 6.2” y las otras etiquetas exigidas por la naturaleza del contenido;
- h) indicador de posición, informando sobre la orientación del embalaje, cuando corresponda;
- i) indicador de cadena de frío y temperatura de conservación.

Las etiquetas se deben ubicar en cada una de las dos caras opuestas del embalaje. Si el envase es cilíndrico, se deben ubicar tres etiquetas equidistantes sobre la superficie lateral del cuerpo, y nunca en la tapa.

11.3- Documentación

Al embalaje exterior se debe adjuntar una serie de documentos que deben incluir, como mínimo:

- a) instrucciones para el correcto manejo de la preparación celular a fin de garantizar el uso aséptico y prevenir contaminaciones en el momento de su utilización;
- b) lista de envío de material biológico, en donde se detallen:
 - nombre del receptor del envío, del remitente y del transportista;
 - dirección y teléfonos de contacto del receptor del envío, del remitente y del transportista;
 - características y detalles del envío;
 - toda otra indicación que se considere pertinente.

La lista de envío se debe hacer por triplicado y debe incluir:

- a) una copia que queda en poder del remitente firmada por el transportista, en la cual se debe registrar hora de salida;
- b) otra copia que queda en poder del transportista firmada por el receptor del envío, en la cual se debe registrar la hora de recepción del envío;
- c) una tercera copia que queda en poder del receptor del envío y debe estar firmada por el remitente y por el transportista.

11.4- Transporte

El transporte de fuentes de células y preparaciones celulares deberá ajustarse a las reglamentaciones vigentes sobre transporte y se

efectuará conforme a los circuitos claramente establecidos y definidos para cada tipo de preparación. Cada EPC deberá contar con procedimientos de transporte.

11.4.1- Condiciones del Transporte.

La elección del modo de transporte se hará según criterios de seguridad y de respeto de las condiciones de conservación correspondiente a las características de la fuente de células o preparación celular a transportar. El seguimiento y la transmisión de la información concerniente al material transportado deben estar asegurados. El transporte se establece según circuitos validados, asegurando la información entre las diferentes personas y/o instituciones intervinientes involucradas con relación a la naturaleza del material y las condiciones del transporte. La seguridad de las personas que intervengan debe estar resguardada.

La hora de llegada y las condiciones de recepción, principalmente la temperatura cuando ésta deba ser mantenida a valores específicos, deberán ser registradas e informadas.

11.4.2- Organización del circuito.

El circuito deberá estar aprobado por las partes intervinientes. Esta aprobación debe contener la elección de la empresa de transporte, como así también información del personal interviniente, del rótulo del material transportado y de su embalaje.

11.4.3- Modo de Transporte.

Las condiciones de transporte están definidas por un acuerdo de servicios que le es exigido al transportador que está bajo contrato, ó por reglamentación si el transportador forma parte de un

establecimiento de salud. El acuerdo de servicios debe estar incluido en el manual de procedimientos de transporte.

El EPC será responsable de validar que el método de transporte asegure el mantenimiento de la temperatura en los valores especificados.

El material refrigerado debe ser transportado en un recipiente adecuado que permita una autonomía suficiente, a los efectos de garantizar el mantenimiento de la temperatura del mismo en caso en que el transporte hubiese durado dos veces más de lo previsto a la hora de la salida.

Se deben realizar estudios para determinar si las condiciones de transporte son aceptables para mantener las especificaciones de calidad y estabilidad de la preparación celular.

Durante el desarrollo del sistema de embalaje, se deben diseñar estudios de transporte de carga para identificar las condiciones adversas que podrían afectar a las preparaciones celulares.

El transporte de las preparaciones celulares debe ser efectuado por transportistas habilitados para transporte de sustancias biológicas.

El transportista debe tener y conocer un plan de contingencia escrito y contar con el material necesario para poder ejecutarlo.

12- GLOSARIO

Acción correctiva	Cualquier actividad desarrollada para eliminar la causa de una no conformidad, desvío o cualquier situación no deseada, con la finalidad de prevenir su recurrencia.
Acondicionamiento del paciente	Tratamiento que consiste en preparar al organismo del receptor para la administración de una Preparación Celular
Acondicionamiento	Adecuación de las preparaciones celulares de manera apta para su almacenamiento y/o distribución.
Almacenamiento	Mantenimiento de los insumos y las preparaciones celulares bajo condiciones controladas y apropiadas hasta su distribución y/o uso.
Análisis de Riesgo	Método destinado a evaluar y clasificar los parámetros fundamentales de la funcionalidad de un equipo o proceso
Área	Zona de trabajo de un determinado procedimiento. Varias áreas podrán compartir un mismo espacio físico.
Área limpia	Área con control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construida y utilizada de modo tal que se reduzca la introducción, generación, y retención de contaminantes dentro de ella. Los niveles aceptables de partículas en el aire dependen de la clasificación del espacio y están determinados en la norma.
Aseguramiento de la calidad	Es un concepto amplio que cubre todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de la preparación celular. Es la totalidad de las gestiones a realizar con el objeto de asegurar que las preparaciones celulares son de la calidad requerida para su uso.
Aplicación	en Cualquier actividad que implique el uso de las preparaciones

pacientes	celulares en un receptor humano.
Banco de células	Conjunto de unidades que contienen células almacenadas en condiciones definidas. Estas células pueden ser usadas durante la elaboración y/o formar parte de la preparación celular.
Banco maestro de células (BMC)	Conjunto de células procesadas y criopreservadas al mismo tiempo, asegurando de esta manera la homogeneidad y estabilidad. Se utilizan para preparar el banco celular de trabajo.
Banco celular de trabajo (BCT)	Población de células generadas por el cultivo o la expansión de uno o más viales de un BMC, procesadas y congeladas al mismo tiempo, asegurando la homogeneidad y estabilidad. Estas células pueden ser usadas durante la elaboración y/o formar parte de la Preparación Celular.
Calibración	Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, todos registrados y controlados. Los límites de aceptación del resultado de medición deben estar establecidos.
Calificación	Con respecto a los individuos, se refiere a aquellos aspectos de la educación, capacitación o entrenamiento y experiencia de las personas necesarias para alcanzar exitosamente los requerimientos de un puesto de trabajo. Específicamente para los equipos y áreas se refiere a la verificación de que han sido alcanzados los atributos específicos requeridos para desarrollar la tarea deseada.
Células	Las células individuales de origen humano o una colección de células de origen humano cuando no estén unidas por ninguna forma de tejido conjuntivo.

Contaminación	Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro o sobre la materia prima o Preparaciones Intermedias y finales durante la elaboración, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento o distribución.
Contaminación cruzada	Contaminación de una materia prima, Preparación Celular intermedia o final con otra preparación durante su elaboración.
Control	El estado en el cual se han seguido los procedimientos correctos y en el cual se están cumpliendo los criterios establecidos.
Control de calidad	Es aquella parte de las Buenas Prácticas de Elaboración y Laboratorio que se ocupa de la toma de muestras, especificaciones y evaluación de las Preparaciones celulares, así como también de los procedimientos para la organización, documentación (registro) y liberación, los cuales aseguran que han sido realizadas las evaluaciones necesarias y relevantes de forma tal que ni los insumos ni las Preparaciones celulares son liberados para su uso hasta que su calidad ha sido calificada como satisfactoria.
Control del proceso	Controles realizados durante la elaboración para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que la preparación celular cumple con sus especificaciones.
Controlar	Realizar todas las acciones necesarias para asegurar el cumplimiento de los criterios establecidos en un plan HACCP.
Crítico	Hecho, acción o evento que potencialmente puede tener efecto sobre la calidad y la seguridad de las preparaciones celulares.
Cuarentena	El almacenamiento de preparaciones celulares, reactivos o materiales con el propósito de prevenir la liberación inapropiada y/o la contaminación cruzada mientras se espera una decisión sobre su

aceptación o rechazo. La cuarentena se realiza en un área físicamente separada y claramente identificada para ese uso o identificando a la preparación celular mediante el uso de procedimientos con el mismo propósito.

Cultivo

Es el mantenimiento, en condiciones in vitro, de células desagregadas, obtenidas a partir de un tejido, de un cultivo primario, de una línea o de una cepa celular, mediante disgregación mecánica, enzimática o química, con propósitos de proliferación, expansión, diferenciación, etc.

Desviación

Cualquier no adhesión a las políticas, procesos y procedimientos apropiados. Las desviaciones pueden ser planificadas o no planificadas. No toda desviación genera una Preparación Celular o resultado no aceptable.

Dispositivo

Es un producto para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o de laboratorio, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios.

Distribución

Transporte y entrega de la preparación celular destinada a su aplicación en el ser humano.

Documento

Cualquier información escrita o generada electrónicamente (por ejemplo, manuales de calidad, políticas, procesos, procedimientos, instructivos, acuerdos o contratos, etiquetas o formularios).

Elaboración

Todas las operaciones realizadas desde o para la obtención de la fuente de células hasta la obtención de la Preparación Celular final. Se incluyen también la realización de los controles y los transportes.

Evento adverso	Cualquier respuesta no favorable ocurrida durante la procuración y/o administración de la dosis normalmente administrada de las Preparaciones celulares, manifestada por signos o síntomas en el donante y/o receptor.
Efecto secundario	Es un efecto (terapéutico o no) que es secundario a lo que se pretendía obtener. Estas reacciones son predecibles y los mecanismos involucrados son conocidos, y directamente relacionados con la Preparación Celular.
Elegibilidad donantes	de La evaluación de los donantes de fuentes de células respecto de factores de riesgo y evidencia clínica de agentes o enfermedades infecciosas relevantes con el propósito de prevenir la introducción, transmisión y dispersión de enfermedades infecciosas
Elaboradores Preparaciones celulares (EPC)	de Establecimiento público o privado que realiza actividades relacionadas con la elaboración y/o utilización de células humanas en la investigación clínica y/o aplicación terapéutica. El EPC es responsable de todos los procedimientos relacionados con la elaboración de Preparaciones celulares, desde la obtención de la fuente de células hasta la obtención de la Preparación Celular, incluyendo el empaque, el almacenamiento, las pruebas de control de calidad, y la liberación para su transporte y uso.
Especificación	Lista de requerimientos detallados que deben cumplir las Preparaciones celulares y materiales utilizados. Estos sirven como base para la evaluación de la calidad.
Estabilidad	La habilidad o capacidad de una preparación celular de mantener características de su calidad y resistir al cambio o deterioro.
Expansión	Se refiere a la amplificación de una o más poblaciones celulares in vitro en un sistema de cultivo
Fuente de células	Todo material del cual se obtienen las células que formarán parte de la Preparación Celular (Sangre, médula ósea, tejidos, órganos)

Indicadores	Los indicadores son parámetros utilizados para medir el nivel de cumplimiento de una actividad o un evento. Se asocian a los resultados y operación de los procesos clave de una organización y se determinan con base en los factores y componentes críticos de éxito, esto es, el desarrollo de acciones concretas y los resultados finales de los procesos que garanticen el logro de los objetivos. Los indicadores de calidad miden si las acciones más relevantes que realiza la organización, contribuyen al logro de los resultados.
Insumo	Cualquier material usado en el proceso de elaboración, control, almacenamiento y transporte (etiquetas, reactivos, materias primas, contenedores, recipientes, material fungible).
Liberación	La remoción de una Preparación Celular en cuarentena para el propósito de su distribución
Materiales de acondicionamiento	de Todo material, incluyendo material impreso, empleado en el acondicionamiento de la preparación celular, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios, secundarios o terciarios de acuerdo a si están o no destinados a estar en contacto directo con la preparación celular.
Materia prima	Toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la elaboración de una Preparación Celular, y que permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso, excluyendo los materiales de acondicionamiento.
Mejora continua	Proceso estructurado para reducir los defectos en las Preparaciones Celulares o en los procesos, utilizándose también para mejorar los resultados que no se consideran deficientes pero que, sin embargo, ofrecen una oportunidad de mejora. El EPC debe mejorar continuamente la eficacia del sistema de gestión de la calidad mediante el uso de la política de la calidad, los objetivos de la

calidad, los resultados de las auditorías, el análisis de datos, las acciones correctivas y preventivas y la revisión por la dirección.

Monitoreo	El acto de conducir una secuencia planeada de observaciones o mediciones de parámetros de control para reconocer si el proceso está bajo control.
Muestras	La fracción de un material sobre la que se estudian ciertas características que posteriormente se generalizan a todo el conjunto.
Órgano	Una parte diferenciada y vital del cuerpo humano, formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.
PCMA	Toda Preparación Celular que implique alguna manipulación adicional a las descritas para los PCMM.
PCMM	Toda Preparación Celular sometida sólo a una o varias de las manipulaciones siguientes: corte, trituración, moldeo, centrifugación, imbibición en soluciones antibióticas o antimicrobianas, esterilización, irradiación, separación, concentración o purificación celular, filtración, liofilización, congelación, criopreservación o vitrificación
Peligro	Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de Preparaciones celulares que puede causar un efecto adverso para la salud o un desvío de la calidad.
POE (Procedimiento operativo estandarizado)	Procedimientos operativos estandarizados (POE): instrucciones de trabajo documentadas y autorizadas que describen cómo llevar a cabo actividades o realizar ensayos que habitualmente no se describen en los planes de trabajo o las normas de buenas prácticas.
Política	Orientaciones o directrices documentadas que rigen la actuación de un EPC en un asunto o campo determinado.

Preparación celular	Preparaciones basadas en células de origen humano o animal (por ejemplo, islotes pancreáticos, sangre de cordón, células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica movilizadas, etc) las cuales son procuradas de un donante para su manipulación mínima o avanzada y posterior administración a un paciente.
Preparación celular intermedia	Preparación celular procesada parcialmente que debe atravesar aún más etapas de elaboración, previo a convertirse en una preparación final.
Preparación celular final	Toda preparación que ha completado todas las etapas del proceso, pero sin incluir el acondicionamiento final.
Proceso	Conjunto de tareas y actividad relacionadas para alcanzar un objetivo de trabajo.
Potencia	Actividad terapéutica de una Preparación Celular, indicada mediante ensayos apropiados de laboratorio o mediante datos clínicos adecuadamente desarrollados o controlados.
Procuración	El acto de obtener células de un donante utilizando métodos aprobados por el EPC incluyendo pero no limitado a aféresis, colecta de médula ósea, sangre de cordón, o de órganos o tejidos del donante.
Reactivo	Una sustancia que se utiliza para llevar a cabo un procedimiento analítico. Es una sustancia usada por su actividad biológica o química, como ser proliferación celular, diferenciación, selección, purificación u otros pasos críticos de la elaboración, pero no es parte de la Preparación final (Ej: suero fetal bovino, enzimas, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos monoclonales, antibióticos, dispositivos de separación celular, medios de cultivo y sus componente. Estos pueden afectar la seguridad, potencia y pureza de la Preparación final, especialmente por la introducción de agentes adventicios.

Registros	Cualquier información obtenida manuscrita o a través de métodos electrónicos que provee evidencia objetiva de las actividades que han sido desarrolladas o de los resultados obtenidos. Los registros no existen hasta que la actividad ha sido realizada y documentada
Tejido	Cualquier agregación de células similares morfológicamente y su material intercelular asociado con el propósito de su uso en terapia (infusión, trasplante, etc)
Terapia génica – ex vivo	Es una Preparación Celular que tiene alguna de las siguientes características: contiene una sustancia activa que contiene o consiste de un ácido nucleico recombinante usado o administrado a seres humanos con el objeto de regular, reparar, adicionar o deletar una secuencia genética; su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico se relaciona directamente con la secuencia de ácido nucleico que contiene, o al producto de la expresión génica de esta secuencia.
Trazabilidad	Propiedad de poder, a partir de la preparación celular final, conocer todos los elementos críticos que intervinieron e el proceso de obtención del mismo, incluyendo fechas y horas, identidades y cantidades de insumos utilizados, condiciones ambientales, operadores, instrumentos, equipamiento, etc.
Uso alogénico	Es el uso de Preparaciones celulares en las que el individuo donante de las células es distinto al individuo receptor.
Uso autólogo	Es el uso de Preparaciones celulares en las que el individuo donante de las células es el mismo que las recibe.
Validación	Evidencia documental que prueba, con un elevado nivel de garantía, que los procesos de elaboración (incluyendo equipamiento, instalaciones, personal, materiales y condiciones ambientales) son capaces de proporcionar, de forma consistente y reproducible, los

resultados esperados, para que la Preparación Celular final cumpla las especificaciones, cualidades y atributos que se habían predeterminado.

Verificación

Aplicación de métodos, ensayos, controles y otras evaluaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento de los objetivos.

ANEXO II

“CRITERIOS DE MANIPULACIÓN CELULAR QUE NO IMPLIQUEN MODIFICACIÓN SUSTANCIAL DE LA PREPARACIÓN CELULAR”

INTRODUCCION

Ha sido mencionado en el ANEXO I punto 1.3 – VIII, la clasificación de las preparaciones celulares en dos grupos: preparaciones celulares con manipulación mínima (PCMM) y preparaciones celulares con manipulación avanzada (PCMA).

Los PCMM son aquellas células que son sometidas a una o varias de las manipulaciones que serán descritas en el ítem siguiente.

Las manipulaciones celulares que se realizan durante el trasplante de médula ósea para tratar enfermedades sanguíneas ejemplifican a un PCMM. Toda preparación celular que implique alguna manipulación adicional a las descritas en este anexo será definido como PCMA

LISTADO DE MANIPULACIONES

1- CORTE

2- TRITURACION

3- MOLDEO

4- CENTRIFUGACION

**5- IMBIBICIÓN EN DISOLUCIONES ANTIBIÓTICAS O
ANTIMICROBIANAS**

6- ESTERILIZACION

7- IRRADIACION

8- SEPARACION, CONCENTRACION O PURIFICACION CELULAR

9- FILTRADO

10- LIOFILIZACION

11- CONGELACION

12-CRIOPRESERVACION

13-VITRIFICACION

“CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE DONANTES DE CÉLULAS Y TEJIDOS PARA LA ELABORACIÓN DE PREPARACIONES CELULARES”.-

1- De todos los donantes

a) Los EPC deberán definir los criterios de elegibilidad para proteger la seguridad de los receptores y, cuando sea aplicable, identificar las condiciones que pueden afectar adversamente el valor potencial terapéutico de las preparaciones celulares. Para donantes de sangre de cordón, además de la evaluación de la historia clínica y riesgos de enfermedades infecciosas de la madre, los EPC deberán definir los criterios usados para detectar infecciones u otras anomalías en los recién nacidos que potencialmente podrían afectar la seguridad de los receptores, o el valor terapéutico de las preparaciones celulares.

b) Los EPC deberán evaluar la elegibilidad del donante de acuerdo a estos criterios definidos, basados en el riesgo clínico y ensayos de laboratorio.

c) La determinación de la elegibilidad deberá ser llevada a cabo y aprobada de manera tal y en un lapso de tiempo que provea la información relevante y proteja la seguridad de los receptores.

d) Los registros de elegibilidad de donantes deberán ser revisados antes de la administración de un régimen de condicionamiento del receptor.

e) La procuración y uso de preparaciones celulares provenientes de donantes alogénicos que no alcancen los criterios de elegibilidad, deberán requerir aprobación por escrito del director médico de la institución y del profesional médico del paciente.

f) Para donantes que no alcanzan los criterios de elegibilidad, la institución deberá guardar registros de:

i- Las razones por las que el donante no alcanza los criterios de elegibilidad.

ii- La notificación del donante.

iii- Identificación y disposición final de fuente de células previamente colectadas, si se hubiera descubierto posteriormente a la procuración, que el donante no cumple los criterios de elegibilidad.

2- Requerimientos específicos de donante

2.1- Donantes alogeneicos

a) La evaluación y aprobación de la elegibilidad deberán ser realizadas antes de que el receptor reciba la terapia de acondicionamiento de médula.

b) Los registros de elegibilidad del donante deberán ser revisados antes de las intervenciones asociadas a la procuración (Por ejemplo, administración de drogas, factores de crecimiento).

c) Si el donante es considerado absolutamente inelegible antes de la procuración, el director médico de la institución deberá proveer una aprobación escrita.

2.2- Donantes autólogos

El profesional médico del donante autólogo deberá realizar una valoración de la salud del mismo antes de los procedimientos de procuración planificados.

2.3- Madres de donantes de sangre de cordón

a) La historia clínica personal y familiar y la historia genética de la familia del probable donante de sangre de cordón deberán ser obtenidas antes de la procuración, pero como máximo 7 días antes.

b) Si la historia clínica es obtenida antes de los 7 días previos a la procuración, deberá ser revisada contemplando probables cambios como consecuencia de exposición de la madre a enfermedades infecciosas.

d) En el caso de una madre subrogante, su historia clínica deberá ser obtenida y documentada, además de los padres biológicos. No será necesario contar con la historia genética de la madre subrogante.

2.4- Donantes cadavéricos

a) La evaluación de la elegibilidad del donante deberá ser obtenida a través de la información de un miembro de la familia u otra fuente relevante.

b) Cuando los tejidos son procurados de donantes cadavéricos, la institución deberá especificar el tipo de donante (donante a corazón batiente o corazón parado), según los protocolos en uso.

El EPC debe describir el tipo de pruebas que efectúa, los datos de las historias clínicas y diagnósticos obtenidos de los donantes y considerar otras cuestiones, tales como la tipificación de los polimorfismos y la compatibilidad de los antígenos del complejo molecular de histocompatibilidad (MHC clase I-II) también denominado sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos), según sea necesario en cada caso.

2.5- Tabla de elegibilidad

	Donante alogénico vivo	Donante autólogo	Madre de donante de cordón	Donante cadavérico
I. Evaluación clínica para proteger la seguridad del donante				
Examen físico general e historia clínica	Si	Si	Si	Si
Riesgo de hemoglobinopatías	Si	Si	NA	NA
Riesgo de anestesia para donantes de médula	Si	Si	No	No
Acceso venoso periférico	Si	Si	No	No

para donantes por aféresis				
Embarazo en donantes femeninas	Si	Si	No	No
II. Evaluación clínica para proteger la seguridad del receptor				
Evidencias física de, o riesgo, o síntomas de enfermedades transmisibles	Si	No	Si	Si
Historia de inmunización/vacunación	Si	No	Si	Si
Informe de autopsia y/o del juez de instrucción	No	No	No	Si
Sepsis	Si	No	Si	Si
Historia de comportamiento por riesgo de exposición a los siguientes agentes infecciosos:				
HIV	Si	No	Si	Si
HBV	Si	No	Si	Si
HCV	Si	No	Si	Si
HTLV (sólo preparaciones ricas en leucocitos viables)	Si	No	Si	Si
Treponema pallidum	Si	No	Si	Si
Virus del Nilo	Si	No	Si	Si

Viruela	Si	No	Si	Si
CJD	Si	No	Si	Si
TSE	Si	No	Si	Si
Malaria (turistas o residentes en áreas endémicas)	Si	No	Si	Si
Rabia (contacto con animales potencialmente enfermos)	Si	No	Si	Si
Chagas	Si	No	Si	Si
III. Evaluación de laboratorio				
HIV-1/2	Si	Si	Si	Si
HBV	Si	Si	Si	Si
HCV	Si	Si	Si	Si
Treponema pallidum	Si	Si	Si	Si
HTLV-I/II (sólo preparaciones ricas en leucocitos viables)	Si	Si	Si	Si
CMV (sólo preparaciones ricas en leucocitos viables)	Si	No	Si	Si