



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo hasta el 30 de junio de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
ORIGEN Y CARACTERIZACIÓN DE SUSTRATOS CELULARES PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS / MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOFÁRMACOS		
ALCENCES.		
El objetivo de esta monografía es proporcionar información amplia sobre las prácticas estándar para la preparación y caracterización de células humanas, de origen animal y de células microbianas que se usen en la producción de productos biológicos y biofármacos (principio activo de los medicamentos biotecnológicos) medicamentos biotecnológicos , así como la fabricación y estandarización de los bancos celulares usados en la producción de esto.		
Diferentes tipos de cultivos se usan en la producción de productos biológicos e biofármacos /		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>medicamentos biotecnológicos tales como microorganismos, líneas celulares diploides (LCD), líneas celulares continuas (LCC), células troncales o progenitoras, células derivadas de insectos, etc. Por lo que es necesario establecer criterios para realizar la caracterización del sustrato celular. Dichos criterios son discutidos en esta monografía, la cual se basa en la Guía Internacional Q5D de la ICH. Los bancos celulares que se usan para la preparación de productos de terapia génica o vacunas deben también seguir estas recomendaciones. Los criterios que se incluyen en esta monografía para caracterizar esta variedad de sustratos celulares son consistentes con los que describe la Guía Internacional Q5D de la ICH, el Anexo 3 de la TRS 978 (1996) de la OMS y la monografía 5.2.3 “Cells substrates for the production of vaccines for Human use” de la Farmacopea Europea.</p>		
<p>Esta monografía no aplica a productos fabricados en embriones de pollo, células de plantas y podría aplicar de acuerdo al análisis de riesgos correspondiente y al estudio caso por caso a productos medicinales de terapia avanzada.</p>		
<p>Se describen las pruebas que deben realizarse en distintas etapas: semilla celular, banco celular maestro (BCM), banco celular de trabajo (BCT), banco celular extendido (BCE) y células de fin de producción (CDFP, correspondientes a células que alcanzan o superan el nivel máximo de duplicación de la población utilizado para la producción).</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Una LCD tienen una capacidad alta pero limitada de multiplicarse <i>in vitro</i>. En estas líneas los cromosomas se encuentran en pares (euploidia), y son estructuralmente idénticos a los de las especies de las que se derivaron. Proviene de cultivos primarios, que se han establecido como línea celular, con características estables y no son tumorigénicas.</p>		
<p>Una LCC tiene la capacidad de multiplicarse indefinidamente <i>in vitro</i>; y suele presentar diferencias en el cariotipo en comparación con las células originales. Existen riesgos teóricos percibidos asociados con el uso de LCC, especialmente si su potencial tumorigénico se ha demostrado experimentalmente. Estos riesgos están relacionados con la posible actividad biológica del ADN residual de la célula hospedera presente en la vacuna. El ADN residual de la célula hospedera puede estar asociado con un riesgo de infectividad si el genoma de un virus ADN o un provirus está presente en el ADN celular (ya sea integrado o extracromosómico). Además, existe un riesgo potencial de oncogenicidad si el sustrato celular es tumorigénico.</p>		
<p>En el caso de los productos producidos en LCC, sean tumorigénicas o no, se debe realizar una evaluación y mitigación de riesgos para juzgar la idoneidad del sustrato celular, definir los criterios aceptables para el ADN residual de la célula hospedera en el producto final y evaluar la</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>consistencia de las proteínas de la célula hospedera.</p>		
<p>Para garantizar la calidad y seguridad de los productos biológicos / y biofármacos medicamentos biotecnológicos es necesario contar con la documentación de soporte que se recolectó durante la fase de investigación y desarrollo del sustrato celular, que describa la su historia del sustrato celular, incluyendo su origen, su fuente y su caracterización que se usa en su manufactura, así como de la línea celular parental de la cual se derivan células productoras en su totalidad o parcialmente. Esto debido a que diferentes eventos durante las fases de investigación y desarrollo del sustrato celular. La Información recolectada puede contribuir y de forma significativa en a la evaluación de riesgos asociados con el su uso de ese sustrato celular para en producción.</p>		
<p>INFORMACIÓN REQUERIDA QUE SE REQUIERE SOBRE EL ORIGEN, LA FUENTE Y LA HISTORIA DE LOS SUSTRATOS CELULARES.</p>		
<p>Siempre que sea posible, La fuente u origen de las células (laboratorio o colección celular) de dónde se derivó el sustrato celular se derivó debe ser definir se da, y citando las referencias de la literatura correspondiente a ello, deberán ser citadas. Dicha La información debe ser obtenida directamente desde del laboratorio productor o del distribuidor en medida de lo posible del producto; cuando ésta no está</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>disponible es posible usar se pueden emplear referencias de la literatura.</p>		
<p>Para bacterias-microorganismos, e debe describir la especie, cepa y las características genotípicas y fenotípicas del organismo del cual se derivó el sustrato celular. Los productores deben describir también describir su patogenicidad, así como la generación-producción de toxinas y cualquier otra información que pueda ser representar un riesgo biológico.</p>		
<p>Las cepas de microorganismos utilizadas en la producción se identificarán mediante un registro completo de su historia, incluyendo origen, pruebas realizadas para verificar sus características y su manipulación subsecuente. Si existe el registro genotípico será posible incluirlo. Los lotes semilla maestros son cultivados en placas de agar que pueden contener antibióticos, las colonias son utilizadas para producir lotes semilla de trabajo en medio líquido libre de antibióticos. Los cultivos de cada lote semilla de trabajo tendrán las mismas características que la cepa utilizada para preparar el lote semilla maestro.</p>		
<p>En el caso de las líneas celulares de origen animal, la descripción la información relevante de la fuente biológica-incluirá la especie, la cepa, las condiciones de cultivo, el tejido u órgano de origen cuando proceda, por ejemplo, en la generación de los el resultados de las pruebas de agentes patogénicos, y las condiciones fisiológicas generales del donador en el caso de que proceda.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para el caso del uso de líneas celulares humanas, es necesario describir su historia las siguientes características: tejido u órgano de origen, características étnicas y origen geográfico, edad sexo y condición fisiológica general del donador. De ser posible, también debe informarse el estado de salud o historia médica del donador, junto con los resultados de cualesquiera pruebas de agentes patógenos. Para el caso específico de fibroblastos diploides, la edad del donador puede influir en la vida útil de la línea celular, y por ello es importante proporcionar esa información si se halla disponible. En el caso de productos medicinales para Terapia Celular Avanzada será importante crítico presentar la descripción relevante del donador o paciente, así como el su estado de salud del mismo</p>		
<p>La historia del cultivo celular siempre debe ser documentada. La metodología que originalmente se utilizó Debe describirse el método que se usó originalmente para el aislamiento de las células deberá ser descrita, así como los procedimientos utilizados para su el cultivo de las células in vitro y cualquier procedimiento utilizado para establecer los linajes celulares (por ejemplo, el uso de cualquier procedimiento físico, químico o biológico, o la adición de material genético). La descripción de cualquier manipulación genética o selección clonal también deberá ser descritas indicarse. Asimismo, Debe proporcionarse toda la información disponible que involucre la identificación, y características de las células, así</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>como y los resultados de las pruebas para agentes endógenos o adventicios en los linajes celulares debe proporcionarse.</p>		
<p>Para células microbianas, se debe considera adecuado documentar la frecuencia de subcultivo después de con posterioridad a la generación del sustrato celular.</p> <p>Para líneas celulares eucarióticas continuas, generalmente es adecuado cuantificar la duración del cultivo por medio de la estimación, ya sea del número de generaciones, o del número de pases a una dilución definida, o con una cierta frecuencia en días. Para linajes celulares diploides que tienen una longevidad finita <i>in vitro</i>, es necesario estimar el número preciso de generaciones en todas las etapas, incluyendo la investigación, el desarrollo y la manufactura. El número de pases o de duplicaciones máximo permisible deberá ser determinado por el productor y autorizado por la Autoridad Regulatoria.</p>		
<p>Referente a En relación con la generación de sustratos celulares, se deben brindar información de los revisar aquellos de los procedimientos referentes a que puedan permitir la exposición de a agentes adventicios infecciosos. Se describirá detalladamente Los constituyentes del medio de cultivo deben ser descritos, en particular, así como la información referente a la exposición de las células a materiales de origen animal o humano, tales como suero, enzimas, hidrolizados u otras células vivas. La descripción debe incluir la fuente,</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>el método de preparación y el control, de los resultados de prueba, así como el control de y la garantía de la calidad. Debe citarse la literatura relevante de alusiva a estos puntos, debe de referirse cuando se halle disponible. Esta información permitirá un análisis detallado de las rutas potenciales de las rutas potenciales de entrada-ingreso de agentes adventicios a partir de ellas; fuentes mencionadas, y será parte del análisis de la evaluación de riesgo-beneficio del producto.</p>		
<p>EL SISTEMA DE ALMACENAMIENTO (BANCO) DE CÉLULAS.</p>		
<p>Una vez seleccionada una línea celular como sustrato de producción de un producto biológico / medicamento biotecnológico se debe crear un sistema de banco de células para garantizar un suministro adecuado de material equivalente durante toda la vida útil del producto. Además de proporcionar un suministro ininterrumpido del material de partida, las ventajas de un sistema de banco de células incluyen la posibilidad de caracterizar detalladamente la línea celular y la reducción de la probabilidad de contaminación cruzada entre líneas celulares y de contaminación por agentes adventicios, así como una mayor facilidad para su detección. Los fabricantes pueden preparar sus propios bancos de células u obtenerlos de fuentes externas; pero son los responsables de garantizar la calidad de cada</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>banco y de las pruebas a las que estos se someten.</p>		
<p>Habitualmente, el sistema de banco de células consta de dos niveles: un banco celular maestro (BCM) y un banco celular de trabajo (BCT), aunque en principio, se podría utilizar un sistema de banco de un solo nivel, compuesto, por ejemplo, únicamente por el BCM sin el BCT, si se necesitaran relativamente pocos viales al año para producir el producto deseado</p>		
<p>El BCM se prepara primero, normalmente a partir de una clona inicial o de un banco de células preliminar derivado de dicha clona. El BCT se deriva de una o más ampollas del BCM. Las células de origen del BCM se expanden mediante subcultivos seriados hasta un número de pases seleccionado por el fabricante. En ese momento, las células se combinan en un solo lote, se distribuyen en ampollas individuales y se congelan para formar el BCT. Una o más de estas ampollas del BCT se utilizarán para la producción de un lote de un producto biológico. Si se utilizan células de más de una ampolla del BCT, las suspensiones celulares deben combinarse en el momento de la descongelación. El nivel de duplicación celular de las células utilizadas para la producción no debe exceder un límite superior basado en los criterios establecidos por el fabricante. Se generan BCTs adicionales a partir del BCM según sea necesario. Un BCT</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
recién preparado debe ser debidamente cualificado mediante caracterización y pruebas.		
Cabe señalar que el BCM y el BCT pueden diferir entre sí en ciertos aspectos, por ejemplo, en los componentes y las condiciones de cultivo. Del mismo modo, las condiciones de cultivo utilizadas para preparar el BCM y el BCT pueden diferir de las utilizadas en el proceso de producción. Es importante que un banco caracterizado proporcione un producto consistente.		
Procedimientos Consideraciones para generar el banco celular.		
El banco celular debe estar libre de cualquier tipo de contaminantes para evitar poner en riesgo la calidad del proceso y por tanto, del producto, y, en consecuencia, su disponibilidad. Se reconoce que Es un hecho que ningún programa de análisis de bancos celulares puede detectar todos los contaminantes potenciales; por lo tanto, es fundamental aplicar estos principios preventivos durante el almacenamiento la generación de los bancos de células para garantizar evitar en la medida de lo posible la ausencia-presencia de contaminación y proporcionar una fuente fiable de sustrato celular.		
Los fabricantes deben describir el tipo de sistema de almacenamiento utilizado, el tamaño del/de los bancos de células, el recipiente envase (frasco ampula, viales, ampollitas u otros recipientes apropiados) y el sistema contenedor / de cierre utilizado, los métodos empleados para la		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación del/de los bancos de células, incluidos los crioprotectores y los medios empleados utilizados, y las condiciones empleadas para la criopreservación y el almacenamiento.</p>		
<p>Asimismo, los fabricantes deben describir los procedimientos utilizados para evitar la contaminación microbiana y la contaminación cruzada con otros tipos de células presentes en el laboratorio, así como los procedimientos que permiten la trazabilidad de los contenedores del banco de células. Esto debe incluir una descripción del sistema de documentación, así como de un sistema de etiquetado que pueda soportar el proceso de conservación, almacenamiento y recuperación del almacenamiento sin perder que se pierda la información del etiquetado del contenedor.</p>		
<p>También, Los fabricantes deben describir también sus procedimientos para el la generación de los bancos. Generalmente, las células se preparan para el almacenamiento la generación de los bancos expandiendo los cultivos en un número cada vez mayor de recipientes progresivamente el número de cultivos o en recipientes de mayor tamaño hasta obtener un grupo de células suficiente para generar suficientes recipientes el tamaño del recipiente de cultivo, hasta que se reúnan suficientes células para generar un número adecuado de envases para el banco. Para garantizar la composición uniforme del contenido de cada recipiente envase, se debe preparar un</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>grupo único de células para el almacenamiento la producción del banco, combinando las células de todos los recipientes de cultivo, si se utiliza más de uno.</p>		
<p>Las células suspendidas en el medio de conservación, se preparan del pool único en provenientes de los cultivos individuales, se distribuyen en recipientes esterilizados envases estériles, que posteriormente se sellan y almacenan en condiciones adecuadas.</p>		
<p>Por ejemplo, las células animales en medios que contienen un crioprotector se congelan en recipientes sellados en condiciones definidas y controladas, y luego se transfieren a un medio de almacenamiento en fase vapor o líquida de nitrógeno líquido, o a temperaturas equivalentes de ultracongelación. Otros métodos de conservación y almacenamiento pueden ser adecuados, dependiendo del organismo utilizado, pero deben ser capaces de mantener un nivel de viabilidad celular consistente tras la reconstitución y adecuado para su uso en producción.</p>		
<p>Para garantizar la producción continua-e ininterrumpida de productos farmacéuticos biológicos/ medicamentos biotecnológicos, los fabricantes deben considerar cuidadosamente las medidas de protección contra eventos catastróficos que podrían inutilizar el banco de células. Ejemplos de estos eventos incluyen incendios, cortes de energía y errores humanos. Los fabricantes deben describir sus planes para tomar estas tales</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>precauciones; por ejemplo, estas pueden incluir la redundancia en el almacenamiento de los contenedores envases del banco en varios congeladores, el uso de energía de respaldo, el uso de sistemas automáticos de llenado de nitrógeno líquido para las unidades de almacenamiento, el almacenamiento de una parte del BCM y el BCT en sitios remotos, o la regeneración del BCM.</p>		
<p>El punto de referencia inicial para las estimaciones de la edad celular <i>in vitro</i> durante la fabricación debe ser la descongelación de uno o más contenedores envases del BCM. Para las LCD, la longevidad <i>in vitro</i> se estimará en términos de los niveles de duplicación de la población.</p>		
<p>El número máximo de pases (o de duplicaciones de la población duplicada) permisible entre el banco celular maestro BCM, el banco celular de trabajo y las células de producción, pasando por el BCT, será aprobado por la Autoridad Regulatoria.</p>		
<p>PRINCIPIOS GENERALES DE LA CARACTERIZACIÓN Y PRUEBAS DE LOS BANCOS CELULARES.</p>		
<p>La caracterización y el análisis de sustratos bancos celulares almacenado es un componente fundamental del en el control de productos biológicos y biofármacos / medicamentos biotecnológicos. La caracterización del BCM permite al fabricante evaluar esta fuente en relación con la presencia de células de otras líneas, agentes adventicios,</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>agentes endógenos y contaminantes moleculares (p. ej., toxinas o antibióticos del organismo hospedero). El objetivo de esta prueba este proceso de caracterización es confirmar la identidad, pureza e idoneidad del sustrato celular para su uso en la fabricación.</p>		
<p>El programa de análisis elegido para un sustrato celular determinado variará según su origen, las propiedades biológicas de las células (por ejemplo, los requisitos de crecimiento), su historial de cultivo (incluido el uso de reactivos biológicos de origen humano y animal) y los procedimientos de análisis disponibles. La amplitud de la caracterización de un sustrato celular puede influir en el tipo o nivel de análisis de rutina que se requiere en etapas posteriores de la fabricación.</p>		
<p>Los fabricantes deben realizar pruebas de identidad y pureza una vez por cada BCM, y pruebas de estabilidad durante el cultivo celular una vez por cada producto que se vaya a registrar. Además, se deben realizar pruebas de pureza y pruebas limitadas de identidad una vez por cada BCT. Asimismo, los solicitantes deben consultar la guía ICH sobre se deben tomar en cuenta los lineamientos referentes a seguridad viral considerados por esta monografía y las guías internacionales. Las pruebas pertinentes, entre las que se describen a continuación, deben deben realizarse y describirse en la solicitud de comercialización, junto con los resultados de las pruebas.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para las líneas celulares que contienen constructos de expresión ensamblados exógenamente (modificadas genéticamente), se debe consultar la directriz ICH pertinente sobre constructos de expresión de ADNr para obtener orientación sobre la caracterización de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos.</p>		
<p>Riesgos potenciales y mitigación de riesgos asociados con biológicos producidos en cultivos celulares animales.</p>		
<p>Para el proceso de caracterización celular, es importante identificar los riesgos asociados al origen y probable presencia de agentes adventicios, tipo de cultivo, si han sido manipuladas genéticamente para la expresión de un gen específico, estabilidad genética, entre otros, que permitan establecer los puntos críticos de control.</p>		
<p>Los principales riesgos asociados con el uso de productos biológicos producidos en sustratos celulares están relacionados directamente a los contaminantes de las células. Estos riesgos se engloban en las siguientes categorías:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Virus y otros agentes transmisibles. • Ácido nucleico celular (infectividad, oncogenicidad y tumorigenicidad). • Proteínas promotoras de crecimiento. 		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> • Pequeñas moléculas de ARN no codificantes (ARNmi), que se encuentra aún en evaluación. 		
<p>Por lo que la caracterización debe identificar estos riesgos para los sustratos celulares.</p>		
<p>Cuando se desarrollan nuevas metodologías de evaluación, éstas pueden revelar la presencia de agentes adventicios previamente no detectados, cuyas implicaciones son analizadas por una evaluación y gestión de riesgo con ello se establecerán estrategias para la mitigación de los mismos.</p>		
<p>Recomendaciones generales aplicables a la producción de todos los tipos de cultivo celulares</p>		
<p>Buenas prácticas en Cultivos Celulares</p>		
<p>En la preparación de cultivos celulares se deben de observar los principios de buenas prácticas de cultivo celular.</p>		
<p>Las características fundamentales a ser consideradas para la producción de bancos celulares o para pruebas en los mismos son:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Autenticidad, incluyendo identidad, origen y características genotípicas/fenotípicas. • Ausencia de contaminación con otras líneas celulares. • Ausencia de contaminación microbiana. • Estabilidad e integridad funcional en pasajes extendidos in vitro. 		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Un principio básico para todos los tipos celulares es que el donador debe estar libre de contaminantes enfermedades transmisibles o enfermedades de etiología incierta, tales como Ejemplos de ello son CJD (Crutzfield-Jacobs Disease) en humanos o encefalopatías espongiiformes en ganado vacuno. Sin embargo, existen algunas excepciones a considerar (por ejemplo, células de mieloma y otras células tumorales) Las líneas celulares continuas animales ampliamente utilizadas el día de hoy para la producción de biológicos y biofármacos deben demostrar estar libres de contaminantes virales y retrovirus.</p>		
<p>Principios de Buenas Prácticas en cultivos celulares</p>		
<p>Así, aquí se describen de manera general y no limitativa algunos de los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio para el manejo de cultivos celulares:</p>		
<p>1. ——— Establecer y mantener un entendimiento Conocimiento suficiente del sistema in vitro y factores relevantes que pueden afectar el desarrollo de los cultivos.</p>		
<p>2. ——— Aseguramiento de la calidad de los materiales y métodos, y de su aplicación para mantener la integridad, validez y reproducibilidad.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
3. Documentación necesaria que permita la trazabilidad de materiales y métodos usados y asegurar la reproducibilidad.		
4. Establecimiento y mantenimiento de las medidas adecuadas para protección contra peligros potenciales de los individuos y del ambiente., de peligros potenciales.		
5. Cumplimiento con la normativa vigente y con principios éticos.		
6. Capacitación del personal.		
Establecer y mantener un conocimiento suficiente del sistema in vitro y factores relevantes que pueden afectar		
• Tipos de sustratos celulares: Primarios, Diploides, Líneas celulares continuas y Células troncales.		
• Condiciones del cultivo in vitro: medios basales, prohibición en el uso de suero fetal bovino (SFB), cambio de medio de cultivo, uso de antibióticos, entre otros.		
• Manejo y mantenimiento: temperatura, niveles adecuados de gases (oxígeno, CO2), pH óptimo de acuerdo con el tipo de células (por ejemplo, para células de mamíferos debe considerarse un pH de 7.2 a 7.4, mientras que para el caso de células de insecto se recomienda un pH de 6.0), soluciones utilizadas para realizar pase celular (por ejemplo, tripsina).		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> • Criopreservación: congelamiento, almacenamiento y recuperación de células. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Control de la contaminación viral, bacteriana, fúngica y cruzada (otros sustratos celulares). 		
<p>Plan de aseguramiento de la calidad e los materiales y métodos, y de su aplicación para mantener la integridad, validez y reproducibilidad del cultivo celular.</p>		
<p>Células y tejidos. Contar con protocolos específicos para la recepción de nuevos sustratos celulares, así como para el manejo, mantenimiento, almacenamiento de cultivos celulares con monitoreo regular para cumplimiento. Considerar los factores relevantes: autenticidad, apariencia morfológica, viabilidad, tasa de crecimiento, número de pases, funcionalidad, estado de diferenciación, controles específicos de acuerdo con la aplicación y controles que prevengan la contaminación.</p>		
<p>Otros materiales y condiciones de cultivo in vitro. El control de calidad de los medios y otros aditivos deben de operar de acuerdo con las especificaciones establecidas, especialmente para materiales críticos de origen humano o animal, como el suero fetal, y deberán de incluir la identidad (composición, pureza, actividad y estabilidad) y estarán libres de agentes adventicios (seguridad). Si se usa albúmina humana deberá</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cumplir con la monografía correspondiente. La tripsina usada para la preparación de los cultivos celulares se examinará por los métodos adecuados y mostrará ser estéril, libre de micoplasmas y virus, especialmente pestivirus, circovirus y parvovirus. Sin embargo, se espera que los productores utilicen medios de cultivo libre de componentes de origen animal y químicamente definidos. Esto reduce en forma significativa los riesgos asociados al uso de los componentes de origen animal.</p>		
<p>Documentación que permita la trazabilidad de materiales y métodos usados y asegurar la reproducibilidad del cultivo.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Registros del origen de células y tejidos, como por ejemplo, identidad, órgano o tejido de origen, pruebas para patógenos específicos y/o agentes adventicios, condiciones de envío, entre otras. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Registros de manejo, mantenimiento y almacenamiento. 		
<p>Establecerimientoy mantenerimientode medidas adecuadas para protección de los individuos y del ambiente, de peligros potenciales.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del riesgo. Identificar y evaluar el riesgo y gestionar el mismo a través de la implementación de acciones adecuadas. 		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> Identificación de riesgos químicos, físicos y biológicos involucrados en el trabajo con los cultivos celulares y tejidos. 		
<ul style="list-style-type: none"> Riesgos ambientales: Manejo adecuado de residuos. Cumplimiento con la normativa vigente y con principios éticos. 		
<ul style="list-style-type: none"> Leyes y regulaciones existentes en cuanto a la obtención y uso de células y tejidos, incluyendo las consideraciones éticas. 		
<ul style="list-style-type: none"> Uso de material animal, considerando la regulación local y de ser posible aplicar los principios de las tres "R" (refinamiento, reducción y reemplazo). 		
<ul style="list-style-type: none"> Uso de material humano, por ejemplo el uso de embriones para la obtención de células troncales, requiere considerar la regulación existente. 		
<ul style="list-style-type: none"> Células modificadas genéticamente: La construcción, almacenamiento, transporte, uso y disposición de este tipo de materiales deben de considerar los requerimientos aplicables a organismos genéticamente modificados (OGM), así como los aspectos éticos en la manipulación de células y genes. 		
<p>Capacitación del personal:</p>		
<p>La capacitación y calificación del personal es un aspecto central para asegurar que el trabajo es desarrollado de acuerdo a los estándares de la organización y en relación con los requerimientos</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
de seguridad y de las disposiciones normativas vigentes. La capacitación y entrenamiento del personal será monitoreada periódicamente		
CARACTERIZACIÓN DE BANCOS CELULARES DE ORIGEN HUMANO Y ANIMAL		
La caracterización de los bancos celulares a utilizarse en la producción de productos biológicos incluirá: historia de los sustratos celulares y descripción detallada de la producción de los bancos celulares, incluyendo métodos y reactivos utilizados en el cultivo, nivel de duplicación, condiciones de almacenamiento, viabilidad después del descongelamiento, características de crecimiento, resultados de las pruebas para detectar agentes infecciosos, características bioquímicas, inmunológicas, genéticas o patrones citogenéticos que permitan distinguirlas de otras células y resultados de las pruebas de tumorigenicidad.		
Las pruebas se llevarán a cabo en las distintas etapas (semilla celular, Banco Celular Maestro (BCM), Banco Celular de Trabajo (BCT), Banco Celular Extendido (BCE) correspondientes a las células en o más allá del máximo nivel de duplicación (pase) de la población utilizada para la producción.		
Durante la preparación de un sustrato celular, se deben considerar las mejores prácticas para establecer bancos celulares maestro y de trabajo,		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
con el fin de garantizar un suministro confiable y consistente de células que se pueden caracterizar completamente y pruebas de seguridad antes de su uso para la producción, como se describió anteriormente.		
IDENTIDAD. Se realizarán pruebas apropiadas para determinar que las células cumplen con las características genotípicas y fenotípicas establecidas.		
En el caso de células humanas se realizan pruebas genéticas, como características de ADN (por ejemplo, análisis de polimorfismo genético); tipificación de Antígeno de Leucocito Humano (HLA, por sus siglas en inglés), puede utilizarse análisis de isoenzimas y cariotipo.		
Para productos basados en células usadas para la generación de proteínas recombinantes, las pruebas de identidad de la línea celular incluyen pruebas para demostrar la integridad del vector, número de copias de expresión del plásmido, inserciones, deleciones, número de sitios de integración, niveles de producción de proteínas, entre otras.		
Aplica para: BCM y de BCT de las líneas de células diploides, líneas celulares continuas y de células troncales.		
ESTABILIDAD. Se demostrará la estabilidad de los bancos celulares durante la criopreservación. No se requieren pruebas de viabilidad continuas, a		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
menos que se encuentren desviaciones durante el almacenamiento.		
Aplica para: BCM y BCT de las líneas de células diploides, líneas celulares continuas y líneas de células troncales.		
ESTABILIDAD GENÉTICA:		
El fabricante usará métodos adecuados para monitorear la estabilidad genética. Las pruebas actuales dependerán de la naturaleza del producto, se demostrará consistencia en la cantidad y características del producto derivado de las células entre algunos pases del BCM y BCT con aquellos derivados del BCE o el último pase utilizado en la producción.		
Para proteínas recombinantes se enfatizará en la secuencia de la proteína y en las modificaciones traslacionales. Para líneas celulares que contengan constructos de expresión de ADN, la estabilidad se establecerá entre el BCM/BCT, BCE (máximo nivel de pase celular aceptado para su producción o más allá de ese nivel) y pase utilizado para la producción. Se determina el número de copias del constructo. En donde las proteínas son derivadas de células no modificadas genéticamente, la consistencia en las cosechas y las propiedades de la proteína se evaluarán junto con la secuencia de ARNm que codifica para la proteína de interés.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aplica para: BCM tomando muestras del cultivo del BCE o del último pase usado en la producción de líneas de células diploides, líneas celulares continuas y de células troncales.</p>		
<p>VIABILIDAD. Un alto nivel de viabilidad de células congeladas es importante para una producción eficiente y confiable. Típicamente, las células descongeladas tendrán una viabilidad por arriba de 80 %, pero puede depender de la línea celular</p>		
<p>Aplica para: BCM y BCT, de líneas de células diploides, líneas celulares continuas y de células troncales.</p>		
<p>CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO</p>		
<p>Se evaluarán las características de crecimiento de acuerdo a cada estirpe celular tales como: viabilidad, morfología, tiempos de duplicación, eficiencia de clonación y plaqueo.</p>		
<p>Aplica para: BCM y BCT de líneas de células diploides, líneas celulares continuas y de células troncales.</p>		
<p>PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD. Cada cultivo celular derivado de un vial del BCT se evaluará en la misma manera (con límites aceptables, mismo número de células viables y con las mismas características de crecimiento). Para ello, es importante recuperar una proporción de viales de cada banco celular y revisar las características de crecimiento mencionadas anteriormente. La recuperación de viales representativos del inicio, medio y final del proceso de formación de alícuotas</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
demostrará la homogeneidad del banco celular. La estabilidad e integridad de viales congelados se demuestra cuando los viales son descongelados para la producción y se obtiene el producto esperado a escala.		
Adicionalmente, pruebas a una proporción de viales a diferentes etapas del proceso de elaboración del banco celular, pueden usarse para la validación y asegurar la homogeneidad del proceso de llenado y congelamiento.		
Aplica para: BCM y BCT de líneas de células diploides, líneas de células continuas y de células troncales.		
TUMORIGENICIDAD. Las pruebas in vivo continúan siendo el método estándar para evaluar tumorigenicidad. Una nueva línea celular diploide (diferentes de WI-38, MRC-5 y FRhL-2) será evaluada para tumorigenicidad como parte de la caracterización de la línea celular, pero no será requerida como rutina.		
La prueba se lleva a cabo en el BCM o BCT, utilizando células del BCE o más allá del último pase utilizado en la producción. La prueba incluirá un control positivo como células BHK-21, CHO o HeLa y un procedimiento estandarizado para evaluar los resultados. El ratón atímico es un modelo apropiado para el potencial de tumorigenicidad de células utilizadas en la producción de biológicos.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aplica para: muestras representativas de cultivos extendidos o más allá del último pase utilizado en la producción del BCM o del primer BCT, de líneas de células diploides, líneas celulares continuas y de células troncales.</p>		
<p>ONCOGENICIDAD. Se puede utilizar la evaluación in vitro de transformaciones neoplásicas de células NIH3T3 en un ensayo de formación de focos siguiendo la transfección de ADN posiblemente oncogénico.</p>		
<p>Aplica para BCM o BCT, utilizando células del BCE en o más allá del último pase utilizado en la producción, de líneas de células continuas y de células troncales, recomendado cuando células tumorigénicas son utilizadas en la producción de vacunas.</p>		
<p>CITOGÉNICA. Los datos de caracterización citogenética son útiles para la caracterización de líneas celulares. Cuando un cromosoma marcador es identificado, estos datos pueden ser útiles en la evaluación de la estabilidad genética de la línea celular y se expande del BCM al BCT y finalmente a los cultivos de producción. La caracterización genética de las células diploides no se requiere a menos que las células se hayan modificado genéticamente o las condiciones de cultivo hayan cambiado significativamente. Sin embargo, se demostrará que cada banco de trabajo generado utilizado en la producción es diploide y tiene el</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
periodo de vida esperado. Se utiliza para este propósito el análisis cariológico de los cromosomas. No es necesario realizar la prueba lote a lote.		
Aplica al BCM, con muestras del BCE o más allá del último pase utilizado en la producción.		
AGENTES ADVENTICIOS INFECCIOSOS. Los cultivos celulares utilizados en la producción de biológicos estarán libres de agentes adventicios infecciosos y de virus endógenos.		
Las vacunas de virus atenuados, viriones completos inactivados, o partículas similares a virus frecuentemente no pueden ser purificadas como el caso de las vacunas de subunidades virales, como consecuencia el potencial de contaminación es mayor. Por lo que la calificación de los materiales de partida y la realización de pruebas lote a lote para agentes adventicios infecciosos son particularmente importantes. En contraste con productos altamente purificados, en donde se demostrará la eliminación viral sustentada con la validación del proceso. Para vacunas de virus inactivados se valida el proceso de inactivación de agentes adventicios utilizando virus modelo.		
Es importante identificar todas las posibles fuentes de contaminación, entre las cuales se pueden mencionar:		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Origen de las células, suero o tripsina utilizados, materiales empleados en el establecimiento del banco, virus infecciosos, incluyendo los que infectan a especies no humanas, presencia de retrovirus de acuerdo con el análisis de riesgo.</p>		
<p>El análisis exhaustivo para descartar la presencia de agentes infecciosos puede realizarse en el BCM o en el BCT. Sin embargo, el realizar las pruebas en el BCT da mayor oportunidad de amplificación de los agentes que pudieran haber sido introducidos durante la producción.</p>		
<p>Las pruebas realizadas en el BCE sirven para una caracterización adicional de los bancos celulares que permite pases y tiempos adicionales para amplificación de contaminantes de bajo nivel o reactivación de contaminantes virales</p>		
<p>VIRUS. Los métodos de detección pueden variar dependiendo de los virus que se trate. Las infecciones líticas frecuentemente son detectadas por el efecto citopático que ocasionan. Para los virus que ocasionan infecciones latentes, su presencia se puede demostrar a través de métodos inmunológicos y microscopía electrónica. En el caso de nuevos sustratos celulares, se puede inducir a detectar la infección de los cultivos utilizando condiciones especiales como inducción química, choque por calor, entre otros. Y puede requerir técnicas especiales de detección como secuenciación de transcriptoma o reacción en</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés).</p>		
<p>Las pruebas para búsqueda de agentes virales considerarán las familias de virus y virus específicos que pueden estar presentes en el sustrato celular. Las pruebas realizadas detectarán y hasta donde sea posible identificar, agentes endógenos y exógenos, especialmente aquellos que causan infecciones inaparentes (SV40 en mono Rhesus). Cuando se utilicen cultivos primarios se realizará una calificación rigurosa de la fuente de los animales y de los cultivos primarios. Es recomendable que estos provengan de grupos o colonias libres de patógenos específicos y mantenidos en cuarentena antes de su uso.</p>		
<p>PRUEBAS EN ANIMALES Y HUEVOS</p>		
<p>RATONES ADULTOS. El propósito de esta prueba es la detección del virus de coriomeningitis linfocítica. La prueba involucra la inoculación intraperitoneal (0.5 mL) con células y líquidos de los bancos celulares maestro y de trabajo, en donde por lo menos 10⁷ células viables o el equivalente de lisado celular es dividido en partes iguales en por lo menos 10 ratones adultos de un peso entre 15 y 20 g. Los animales son observados por lo menos durante 4 semanas. Los que enferman o muestran alguna anomalía son estudiados para establecer la causa. Los que no</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>sobreviven serán examinados por patología e histopatología, con la finalidad de determinar la causa. Los animales que mueren después de las 24 h de la prueba serán enviados a necropsia y examinados para búsqueda de evidencia de infección viral por inoculación de tejidos apropiados en por lo menos cinco ratones adicionales y observados durante 21 días. La prueba no es válida si más de 20 % de los animales enferman debido a razones no específicas. Si el sustrato celular es de origen murino, por lo menos 10⁶ células viables o equivalente del lisado viral son inyectadas intracerebralmente en por lo menos 10 ratones adultos para buscar virus de la eoriomeningitis linfocítica.</p>		
<p>Aplica para: BCM, BCT, BCE, células del oBCE en o más allá del último pase utilizado en la producción.</p>		
<p>Tipos celulares: cultivos primarios, células diploides, células troncales y líneas celulares continuas.</p>		
<p>RATONES LACTANTES. El propósito de esta prueba es la detección de virus Coxsackie. Inocular intraperitonealmente 0.1 mL de una preparación de células de los cultivos celulares maestro y de trabajo y por lo menos 10⁷ células viables o el equivalente de lisado celular. Los animales son observados por lo menos 4 semanas. Los animales que enferman o muestran alguna anomalía son</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>estudiados para establecer la causa, los animales que no sobreviven el periodo de prueba serán examinados por patología e histopatología. El examen viral incluirá la inoculación adicional de por lo menos cinco ratones lactantes por vía intracerebral e intraperitoneal y la observación diaria durante 14 días. La prueba no es válida si más del 20 % de los animales en el grupo de prueba y grupo control no sobrevive el periodo de prueba.</p>		
<p>Aplica para: BCM, BCT, BCE, células del BCE en o más allá del último pase utilizado en la producción.</p>		
<p>Tipos celulares: cultivos primarios, células diploides, células troncales y líneas celulares continuas.</p>		
<p>COBAYOS. El propósito de esta prueba es la detección de virus de la coriomeningitis linfocítica y <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>		
<p>Inocular por vía intraperitoneal 5 mL de una preparación de células y líquidos de los bancos maestro y de trabajo, donde por lo menos 10⁷ células viables o equivalente de lisados virales son divididos igualmente entre los animales. El periodo de observación es de 6 semanas. Los animales que enferman o muestran alguna anomalía son estudiados para establecer la causa, los animales que no sobreviven el periodo de prueba se examinarán por patología e histopatología. La identificación viral puede involucrar métodos de</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cultivo o técnicas moleculares. La prueba no es válida si más del 20 % de animales en el grupo de prueba y grupo control no sobrevive el periodo de prueba. La prueba en cobayo para detectar la presencia de Mycobacterium tuberculosis puede reemplazarse por un método alternativo in vitro, como cultivo, punto final, entre otros.</p>		
<p>Aplica para: BCM, BCT, BCE o células cosechadas al final de una corrida de producción.</p>		
<p>Tipos celulares: cultivos primarios, células diploides, células troncales y líneas celulares continuas (en los últimos tres la contaminación puede provenir de los medios de origen animal).</p>		
<p>CONEJOS. El propósito de la prueba es la detección de virus Herpes B de simios. La prueba consiste en inocular intradérmica 1.0 mL y de manera subcutánea más de 2.0 mL con células y medio de cultivo del banco celular maestro o de trabajo, donde por lo menos 107 células viables o el equivalente de lisado viral son divididos equitativamente entre los animales de prueba. Los animales son observados por lo menos 4 semanas. Si algún animal enferma se investigará para encontrar el motivo o la causa. Los animales que no sobreviven el periodo de observación serán estudiados por patología e histopatología para determinar la causa de muerte. La prueba no es válida si más del 20 % de los animales en el grupo de prueba o en el grupo control no sobreviven el</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
periodo de observación. Esta prueba puede ser remplazada por la prueba en cultivos celulares en riñón de conejo.		
Aplica para: BCM, BCT, BCE o células del BCE en o más allá del último de pase utilizado en la producción.		
Tipos celulares: cultivos primarios, línea de células diploides, células troncales o líneas de células continuas.		
HUEVOS EMBRIONADOS DE GALLINA. Por lo menos 106 células viables o de lisado viral, en cultivo celular del banco celular maestro o del banco celular de trabajo de origen aviar, propagado al nivel de pase para producción o a mayor nivel de pase, son inoculados en la cavidad alantoidea de cada uno de por lo menos 10 huevos embrionados y en el saco vitelino de por lo menos otros diez huevos embrionados. Posterior a 5 días de incubación son observados. Los líquidos alantoideos son evaluados para la presencia de hemaglutininas utilizando eritrocitos de cobayo u otro tipo de eritrocitos. La prueba no es válida si más del 20 % de los huevos embrionados, en el grupo de prueba o en el grupo control, son descartados por razones inespecíficas.		
Aplica para: BCM de origen aviario, BCT, BCE, células del BCE en o más allá del último pase máximo utilizado en la producción.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Tipos celulares: cultivos primarios de origen aviar, cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas.		
PRUEBAS DE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS		
Las líneas celulares de roedores son evaluadas para virus específicos utilizando pruebas de producción de anticuerpos en ratón, rata y hámster. Las líneas celulares aviares pueden probarse utilizando pruebas de producción de anticuerpos en pollos, por ejemplo para detectar virus de la anemia de pollos. Adicionalmente, si los sustratos celulares fueron expuestos a materiales de origen murino, por ejemplo utilizando anticuerpos monoclonales, se considerarán los virus relevantes de especie.		
Aplica para: BCM, BCT, BCE o células del BCE en o más allá del último pase utilizado en la producción.		
Tipos celulares: cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas (recomendado principalmente para las células provenientes de roedores).		
PRUEBAS EN CULTIVO CELULAR. Las pruebas en cultivo celular permiten detectar una amplia variedad de familias virales. El monitoreo se realiza a través de la búsqueda de efecto citopático o para virus hemadsorbentes y hemaglutinantes.		
Aplica para: BCM, BCT, BCE, células del BCE en o más allá del nivel máximo de pase utilizado en la producción.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Tipos celulares: cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas.</p>		
<p>CÉLULAS INDICADORAS. Células vivas o lisados celulares y medios agotados de cultivos celulares maestro o de trabajo son inoculadas en monocapas celulares de: cultivos primarios de la misma especie y tipo de tejido utilizado para producción o cultivos de células diploides. Para nuevos sustratos celulares se considerarán líneas celulares adicionales para detectar virus potencialmente peligrosos para el humano por ejemplo, líneas celulares de insecto, si las células seleccionadas no son permisivas para virus de insectos, un detector adicional de línea celular debe ser incluido en la prueba.</p>		
<p>Las muestras del banco celular a ser probadas son diluidas tan poco como sea posible, por lo menos 10⁷ células o equivalente lisado celular y medio agotado son inoculadas en cada tipo de célula indicador. Las células son incubadas y observadas por lo menos durante 2 semanas en búsqueda de efecto citopático. Los cultivos de células diploides humanos son observados por lo menos 4 semanas. El cultivo extendido para propósitos de detectar citomegalovirus (CMV) humano o de simio puede ser reemplazado por una prueba molecular para detección del ácido nucleico (Prueba de amplificación del ácido nucleico, NAT, por sus siglas en inglés). Al final del periodo de</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>observación los cultivos son investigados para virus hemadsorbentes y hemaglutinantes.</p>		
<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA PRUEBAS EN CULTIVO CELULAR PARA VIRUS DE INSECTOS</p>		
<p>Para detectar infecciones persistentes de bajo nivel de virus de insectos es posible aumentar la probabilidad de detección incrementando el estrés celular antes del análisis, utilizando métodos como choque térmico, superinfección con otros virus de insectos o inductores químicos.</p>		
<p>Las células intactas y los lisados celulares al máximo nivel de pase aceptado para la producción y más allá de ese nivel de pase son co-cultivadas con células indicadoras de por lo menos tres diferentes especies de insectos, adicionales a las células mencionadas anteriormente. Las líneas celulares serán seleccionadas con base en lo siguiente: una de las líneas que haya demostrado ser permisiva para el crecimiento de arbovirus humanos, la segunda que haya demostrado ser permisiva a un amplio rango de virus de insecto y la tercera que sea proveniente de especies que estén ampliamente relacionadas a las células de las cuales el cultivo maestro se derivó. Cultivos duplicados de células indicadoras serán incubados a dos temperaturas, por ejemplo $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y otra más baja como $28 \pm 1^\circ\text{C}$ y son observadas por un periodo de 14 días. Al final del periodo de prueba los medios agotados son evaluados para investigar</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la presencia de virus hemaglutinantes, o bien las células para virus hemadsorbentes.</p>		
<p>MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN (LÍNEAS CELULARES DE INSECTOS)</p>		
<p>Por lo menos 200 células del BCM, de BCT o del BCE, se evalúan por microscopía electrónica de transmisión para investigar la contaminación con agentes microbianos. La microscopía electrónica de transmisión se aplica a las líneas celulares derivadas de insecto, mismas que estarán sujetas a condiciones de estrés antes de ser examinadas.</p>		
<p>PRUEBAS PARA RETROVIRUS. Todas las células de vertebrados o de insectos poseen secuencias retrovirales genéticamente adquiridas integradas en el ADN cromosomal en forma de provirus. Estas secuencias pueden ser expresadas como ARNm. En algunos casos, el ARNm da origen a proteínas virales y partículas virales (viriones). En la mayoría de los casos, estos viriones son defectuosos para la replicación y en algunas ocasiones estos retrovirus pueden ser capaces de infectar células de otras especies. La infección con retrovirus requiere la determinación de la reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-RT) o la prueba de microscopía electrónica de transmisión. Si se detecta la presencia de retrovirus en los bancos celulares no se utilizarán en producción.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Aplica para BCM, BCE o células del BCE en o más allá del último pase utilizado en la producción.		
Tipos celulares: cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas.		
Ensayo de la reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-RT). Muestras de los bancos celulares propagados al nivel de pase para utilizarse en producción o con mayor número de pases son examinados para la presencia de retrovirus. Los sobrenadantes de cultivos son evaluados por PCR-RT o por otras pruebas moleculares adecuadas. Un resultado positivo puede requerir pruebas adicionales antes de descartar el lote.		
Infectividad para retrovirus. Cuando la muestra analizada presenta actividad de PCR-RT, es necesario realizar otras pruebas como las de infectividad in vitro utilizando diferentes células.		
Otros virus contaminantes. Se incluirán pruebas específicas para virus que se sospeche que puedan contaminar los sustratos celulares y que no fácilmente se detectan por las pruebas mencionadas anteriormente, como son: hepatitis B, papilomavirus, poliomavirus, adenovirus, entre otros.		
Aplica para: BCM, BCT, BCE, células del BCE en o más allá del nivel máximo de pase utilizado en la producción.		
Tipos celulares: cultivos primarios (cuando sea necesario) cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple con los requisitos. Por lo menos 1 % de los envases finales con un mínimo de dos envases, son evaluados para esterilidad. Para líquido sobrenadante, el método recomendado es por filtración de membrana. Para viales del banco celular, puede ser necesario usar el método de inoculación directa.</p>		
<p>MICOPLASMA. MPB 0740. Cumple los requisitos.</p>		
<p>MICOBACTERIAS. MPB 0720. Inocular 0.2 mL de la muestra por triplicado en dos medios disponibles (por ejemplo, Löwenstein-Jensen y Middlebrook 7H10). Inocular 0.5 mL por triplicado en un medio líquido a 37 °C durante 56 días. Pueden utilizarse métodos alternativos que demuestren su comparabilidad con los métodos de cultivo.</p>		
<p>Aplica para: BCM y BCT.</p>		
<p>Tipos celulares: Cultivos celulares diploides, células troncales y líneas celulares continuas.</p>		
<p>ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES. El riesgo disminuirá a través del control de los materiales derivados de animales. Los fabricantes mantendrán registros de los materiales que han sido utilizados, especialmente los derivados de rumiantes</p>		
<p>Se alienta a los fabricantes a que adopten métodos de vanguardia alineados con la filosofía de las 3Rs, que involucren mejoras tecnológicas en la caracterización y análisis del sustrato celular a medida que estén disponibles, siempre que la</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>especificidad, sensibilidad y precisión de los métodos más recientes sean al menos equivalentes a las de los métodos existentes.</p>		
<p>Estabilidad del sustrato celular. Se debe demostrar la viabilidad adecuada de la línea celular en las condiciones de almacenamiento previstas. Para preparar un producto determinado en la línea celular, es necesario demostrar que se puede obtener una producción consistente con células en niveles de pase y/o duplicación de la población al inicio y al final del periodo de uso previsto. <i>Nota: (Véanse las definiciones de Banco Celular Extendido-BCE y Células de Final de Producción-CDFP)</i></p>		
<p>Agentes adventicios infecciosos (también referidos como agentes infecciosos extraños). En el caso de las líneas celulares destinadas a la producción de productos biológicos/biotecnológicos, las pruebas para detectar agentes adventicios deben realizarse con base en una evaluación de riesgos. Tanto el origen del sustrato celular, como los posibles agentes adventicios que puedan introducirse inadvertidamente durante los procesos de producción o mediante el uso de materias primas de origen animal o vegetal, deben tenerse en cuenta al elegir las células permisivas adecuadas. Una estrategia de prueba se presenta en la Tabla 1, pero otras estrategias podrían centrarse en pruebas más exhaustivas a nivel de BCM o BCT. En cualquier caso, toda estrategia debe justificarse</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>y ofrecer el mismo nivel de seguridad que las pruebas descritas en la Tabla 1. Se dispone de nuevas técnicas moleculares sensibles con amplias capacidades de detección, incluyendo métodos como secuenciación de nueva generación (SNG), reacción en cadena de la polimerasa degenerada para familias completas de virus o métodos de iniciadores aleatorios (asociados o no a la secuenciación), hibridación a con matrices.</p>		
<p>Determinación de oligonucleótidos y espectrometría de masas. Estos métodos pueden utilizarse ya sea como una alternativa a las pruebas in vivo o a las de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) o específicas, o como complemento/alternativa a las pruebas de cultivo in vitro, con la anuencia de la Autoridad Regulatoria competente. La capacidad del proceso de producción para eliminar/inactivar virus específicos debe tener en cuenta el origen y el historial de cultivo de la línea celular y los virus adventicios que se sabe que infectan persistentemente a la especie de origen, por ejemplo, el SV 40 en monos <i>Rhesus</i>, el virus FHV (Flock House Virus) en células de insectos o virus que puedan introducirse inadvertidamente durante los procesos de producción o mediante el uso de materias primas de origen animal o vegetal. En el caso de las líneas celulares de insectos, se realizan pruebas para detectar virus específicos relevantes para la especie de origen de las células y para arbovirus (virus transmitidos por artrópodos). El panel de</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice					Debe decir	Justificación*
virus analizado se selecciona según el estado actual del conocimiento científico. En el caso de las líneas celulares que expresan partículas retrovirales endógenas (p. ej., células de roedores), no es necesaria la prueba de transcriptasa reversa, ya que se espera que sea positiva, por lo que deben realizarse pruebas de infectividad para determinar si estas partículas retrovirales endógenas son infecciosas o no.						
Las líneas celulares que muestran la presencia de retrovirus infecciosos no son aceptables para la producción, a menos que se justifique y autorice lo contrario.						
Prueba	Semilla celular	Banco celular maestro (BCM)	Banco celular de trabajo (BCT)	CDFP/BCE (Células que alcanzan o superan el nivel máximo de duplicación de población usado para la producción)		
1. Identidad y Pureza						
Morfología	(+)	(+)	(+)	(+)		
Identificación	(+)	(+)	(+)	(+)		
Cariotipo (líneas celulares diploides)	(+)	(+)	(+) ¹	(+) ¹		
2. Agentes adventicios						
Longevidad (células diploides)	(-)	(+)	(+)	(-)		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice					Debe decir					Justificación*				
Contaminación por bacterias y hongos	(-)	(+)	(+)	(-)										
Micobacterias	(-)	(+) ²	(+) ²	(-)										
Micoplasmas	(-)	(+)	(+)	(-)										
Espiroplasmas ³	(-)	(+)	(+)	(-)										
Microscopía electrónica	(-)	(+) ⁴	(-)	(+) ⁴										
Pruebas de agentes extraños en cultivos celulares (con células viables o lisado celular equivalente)	(-)	(+)	(+)	(-)										
Pruebas en ratones lactantes y huevos	(-)	(-)	(+) ⁵	(+) ⁵										
Pruebas para virus específicos por NAT	(-)	(+) ⁶	(+) ⁶	(+) ⁶										
Prueba de virus utilizando métodos moleculares amplios	(+) ⁷	(+) ⁷	(+) ⁷	(+) ⁷										
Retrovirus	(-)	(+) ⁴	(-)	(+) ⁴										



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice					Debe decir	Justificación*
3. Tumorigenicidad						
Tumorigenicidad	(+) ^{8,9}	(-)	(-)	(+) ⁸		
<p>(1) El carácter diploide se establece para cada BCT, pero utilizando células con un nivel de duplicación de población igual superior al utilizado para la producción.</p> <p>(2) Si las células son susceptibles a la infección con <i>Mycobacterium tuberculosis</i> u otras especies de micobacterias.</p> <p>(3) Si se utilizan células de insecto o materias primas de origen vegetal.</p> <p>(4) Se realizan pruebas para el BCM, pero utilizando células con un nivel de duplicación de población igual o superior al utilizado para la producción.</p> <p>(5) Se realizan pruebas para cada BCT, pero utilizando células con un nivel de duplicación de población igual o superior al utilizado para la producción.</p> <p>(6) Se realizan pruebas específicas para posibles contaminantes (p. ej., virus), definidas según una evaluación de riesgos basada en el origen de las células y en los posibles agentes extraños introducidos inadvertidamente durante los procesos de producción o mediante el uso de materias primas de origen animal o vegetal. Las etapas de prueba adecuadas deben seleccionarse en función de la evaluación de riesgos.</p> <p>(7) Estos métodos pueden utilizarse ya sea como alternativa a las pruebas <i>in vivo</i> y NAT específicas, o como complemento o alternativa a las pruebas de cultivo <i>in vitro</i>, según la evaluación de riesgos y con la anuencia de la Autoridad Regulatoria. Las etapas de prueba adecuadas deben seleccionarse en función de la evaluación de riesgos.</p> <p>(8) Las líneas celulares MRC-5, WI-38 y FRhL-2 se consideran no tumorigénicas y no requieren la prueba. No se realizan ensayos en líneas celulares que se sabe o se supone que son tumorigénicas, por ejemplo, CHO y BHK-21.</p> <p>(9) Los ensayos se realizan en la semilla celular, pero utilizando células que alcanzan o superan el nivel máximo de duplicación de la población utilizado para la producción.</p>						



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Tumorigenicidad. La tumorigenicidad se define como la capacidad de una línea celular para inducir un tumor tras la inyección de células vivas intactas en animales inmunodeprimidos o inmunodeficientes (generalmente roedores). La prueba de tumorigenicidad se realiza utilizando células que alcanzan o superan el nivel máximo de duplicación de la población que se utilizará para la producción de los productos biológicos/biotecnológicos.</p>		
<p>Las líneas celulares MRC-5, WI-38 y FRhL-2 se consideran no tumorigénicas y no requieren más pruebas. Las líneas celulares tumorigénicas conocidas (p. ej., CHO) no requieren mayor documentación.</p>		
<p>Cuando una línea celular no caracterizada previamente es tumorigénica, se debe realizar un estudio de oncogenicidad con ADN purificado de la línea celular o de su lisado para demostrar la ausencia de componentes oncogénicos. Los resultados se utilizan como parte de la evaluación de riesgos para respaldar el uso de la línea celular en la producción de productos biológicos/biotecnológicos. La determinación de la DPT₅₀ (dosis tumoral en el 50 % de los animales) y la capacidad de formar metástasis son propiedades características que deben determinarse como parte de la evaluación de riesgos.</p>		
<p>A pesar de la dificultad de demostrar una correlación perfecta y concluyente con un fenotipo</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>tumorigénico, se pueden realizar pruebas adicionales de caracterización <i>in vitro</i> para documentar otras propiedades del sustrato celular, como la capacidad de crecer en geles de agar blando, la capacidad de inducir el crecimiento celular invasivo en el músculo y/o la capacidad del sustrato celular para inducir la transformación de células 3T3.</p>		
<p>ADN residual de la célula hospedera. Para cada producto biológico/biotecnológico producido en líneas celulares continuas, se debe analizar el contenido de ADN residual de la célula huésped y establecer un límite superior aceptable, basado en una evaluación de riesgos, en el producto final, considerando:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> (1) la naturaleza del sustrato celular (no tumorigénico, nivel de tumorigenicidad) y su origen (humano/no humano); (2) la presencia en el proceso de producción de cualesquiera pasos para inactivar la posible actividad biológica (oncogenicidad, infectividad) del ADN residual de la célula huésped (p. ej., agentes químicos como betapropiolactona y/o tratamiento con DNasa); (3) la capacidad del proceso para reducir la cantidad y el tamaño del ADN residual contaminante de la célula huésped; (4) el uso previsto del producto (p. ej., la vía de administración); el método utilizado 		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para medir el ADN residual de la célula huésped.</p>		
<p>En general, un proceso de purificación para productos biológicos/biotecnológicos parenterales puede reducir el ADN residual de la célula huésped en los productos finales a menos de 10 ng por dosis, pero los límites de aceptación deben ser aprobados por la Autoridad Regulatoria.</p>		
<p>Una vez realizados los estudios de validación (por ejemplo, estudios de adición utilizando una distribución de tamaño de ADN adecuada) y demostrada la reproducibilidad del proceso de producción para reducir el ADN residual de la célula huésped al nivel esperado, se podrán omitir las pruebas de ADN residual de la célula huésped en el producto, con la anuencia de la Autoridad Regulatoria.</p>		
<p>Caracterización cromosómica. Debe demostrarse que las líneas celulares diploides lo son. Se requiere una caracterización más exhaustiva de una línea celular diploide mediante análisis de cariotipo si no se ha validado la eliminación de células intactas durante el procesamiento postcosecha. Se examinan muestras de 4 niveles de pase distribuidos uniformemente a lo largo de la vida de la línea celular. Se examinan 200 células en metafase para llevar a cabo un recuento cromosómico exacto y para determinar la frecuencia de hiperploidía, hipoploidía, poliploidía, roturas y anomalías estructurales.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Las líneas celulares MRC-5, WI-38 y FRhL-2 se consideran diploides y están bien caracterizadas; si no están modificadas genéticamente, no necesitan una caracterización adicional.		
MÉTODOS DE PRUEBA PARA CULTIVOS CELULARES		
Morfología. La morfología de las células estará adecuadamente descrita y documentada.		
Identificación. Para establecer la identidad de las células, se utilizan el análisis de la huella de ácidos nucleicos y una selección relevante de los siguientes elementos:		
(1) características bioquímicas (análisis de isoenzimas); (2) características inmunológicas (antígenos de histocompatibilidad, ensayos inmunoquímicos <i>in vitro</i>); (3) marcadores citogenéticos; (4) NAT.		
Células contaminantes. El análisis de la huella de ácidos nucleicos realizado para la identificación también sirve para demostrar la ausencia de células contaminantes.		
Contaminación bacteriana y fúngica. El BCM y cada BCT cumplen con la prueba de <i>esterilidad MGA 0381</i> , realizada utilizando, para cada medio, 10 ml de sobrenadante de cultivos celulares. Realizar la prueba en el 1 % de los contenedores, con un mínimo de 2 contenedores.		
Micobacterias. <i>MPB 0720</i> . Si las células son susceptibles a la infección con <i>Mycobacterium</i>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>tuberculosis u otras especies micobacterias, el BCM y cada BCT cumplen con la prueba para micobacterias.</p> <p>La prueba NAT puede utilizarse como alternativa a este método de cultivo, siempre que dicho ensayo esté validado y se demuestre que es comparable al método de cultivo.</p>		
<p>Micoplasmas. MPB 0740. El BCM y cada BCT cumplen con la prueba para micoplasmas. Utilice uno o más recipientes para la prueba.</p>		
<p>Espioplasmas. Los espioplasmas pueden introducirse en los sustratos celulares mediante la contaminación de materias primas de origen vegetal o al utilizar líneas celulares de insectos. Cuando corresponda, se demostrará que el BCM y cada BCT están libres de espioplasmas mediante un método validado y aprobado por la Autoridad Regulatoria. Los métodos NAT para la detección de micoplasmas pueden utilizarse para detectar espioplasmas tras la validación y aprobación de la Autoridad Regulatoria. Utilice uno o más recipientes para la prueba.</p>		
<p>Microscopía electrónica. El BCM se examina mediante microscopía electrónica para detectar la presencia de agentes adventicios. Las líneas celulares se mantienen a la temperatura habitual de producción y se obtienen al nivel máximo de duplicación de la población utilizado para la producción o incluso más allá. Además, las líneas celulares de insectos se mantienen a temperaturas superiores e inferiores a las habituales para la</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producción y también pueden someterse a otros tratamientos, como la exposición a estresores químicos. Para las líneas celulares de insectos, las temperaturas de mantenimiento y los tratamientos utilizados se acuerdan con la Autoridad Regulatoria, junto con el número de células seccionadas que se examinarán.</p>		
<p>Búsqueda de agentes adventicios en cultivos celulares. En el caso de células de mamíferos, las células viables (al menos 10⁷) o el lisado celular equivalente, en su sobrenadante de cultivo, se cocultivan (para células viables) o se inoculan (para el lisado celular) en cultivos en monocapa de:</p>		
<p>(1) células diploides humanas; (2) células renales continuas de simio; y (3) para sustratos celulares distintos de los humanos o los simios, células de esa especie, procedentes de un lote separado.</p>		
<p>Para líneas celulares de insectos, los lisados celulares se inoculan en cultivos en monocapa de otros sistemas celulares, incluyendo humanos, simios y, además, al menos una línea celular diferente a la utilizada en la producción, que sea permisiva para virus de insectos y que permita la detección de arbovirus humanos (p. ej., BHK-21).</p>		
<p>El cultivo celular del cocultivo resultante (para células viables) o los cultivos celulares inoculados (para lisado celular) se observan durante al menos dos semanas para detectar la presencia de virus mediante su efecto citopático. Si se sabe que la línea celular es capaz de sostener el crecimiento</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de citomegalovirus humano o de simio, los cultivos diploides humanos se observan durante al menos cuatro semanas. El cultivo celular prolongado de cuatro semanas de células diploides humanas, para detectar citomegalovirus humano o de simio, puede sustituirse por la técnica NAT.</p>		
<p>En casos donde sea difícil mantener los cultivos celulares sanos durante las 2 semanas adicionales, puede ser necesario introducir medio fresco o realizar subcultivos después de 2 semanas para detectar agentes virales. Al final del período de observación, se realizan pruebas en los sobrenadantes del cultivo celular para detectar virus hemaglutinantes, o en las células viables para detectar virus hemoabsorbentes utilizando glóbulos rojos de cobayo. Si los glóbulos rojos de cobayo se han almacenado, el período de almacenamiento no debe exceder 7 días a 5 ± 3 °C. Analizar la mitad de los cultivos tras la incubación a 5 ± 3 °C durante 30 minutos y la otra mitad tras la incubación a 20-25 °C durante 30 minutos. La prueba para virus hemaglutinantes no es válida para arbovirus. La prueba no es válida a menos que un mínimo de 80 % de los cultivos celulares permanezcan viables. El sustrato celular cumple con la prueba si no se encuentra evidencia de ningún agente adventicio.</p>		
<p>Retrovirus Si no se sabe si la línea celular produce partículas retrovirales, se debe examinar la presencia de retrovirus mediante:</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(1) ensayo de transcriptasa reversa con producto amplificado (PERT, por sus siglas en inglés Product-Enhanced Reverse Transcriptase) realizado en sobrenadantes del banco celular utilizando células al nivel máximo de duplicación de la población que se utilizará para la producción o más allá;</p> <p>(2) microscopía electrónica de transmisión.</p> <p>Si las pruebas (1) y/o (2) dan un resultado positivo, se realizan ensayos de infectividad en células humanas permisivas con un punto final del ensayo PERT en el sobrenadante.</p>		
<p>Si se demuestra que la línea celular produce partículas retrovirales (p. ej., líneas celulares de roedores), se debe investigar la presencia de retrovirus mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> – microscopía electrónica de transmisión; – ensayos de infectividad realizados en células humanas permisivas y en células relevantes adicionales (p. ej., células de <i>Mus dunnii</i> o células SC-1 para el sustrato de células CHO) con un ensayo PERT de punto final en el sobrenadante, excepto cuando las células de amplificación son positivas para la transcriptasa inversa, en cuyo caso la lectura se realiza mediante un ensayo de placa o un ensayo de focos fluorescentes. <p>Dada la alta sensibilidad de los ensayos PERT, la interpretación de una señal positiva puede ser ambigua y la decisión sobre la aceptabilidad de un sustrato celular se basa en todos los datos disponibles.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Pruebas en ratones lactantes. La prueba se realiza si una evaluación de riesgos indica que contribuye a mitigar el riesgo, teniendo en cuenta el conjunto de pruebas aplicado a un sustrato celular determinado. Inyectar 10^7 células viables o el lisado celular equivalente, en su sobrenadante de cultivo, en dos camadas de ratones lactantes de menos de 24 h de edad, compuestas por no menos de 10 animales. Administrar al menos 0,1 ml por vía intraperitoneal y 0,01 ml por vía intracerebral. Observar a los ratones lactantes durante al menos 4 semanas. Investigar a los ratones lactantes que se enfermen o presenten alguna anomalía para establecer la causa de la enfermedad. El sustrato celular cumple con la prueba si no se encuentra evidencia de ningún agente adventicio. La prueba no es válida si menos del 80 % de los ratones lactantes de cada grupo permanecen sanos y sobreviven hasta el final del periodo de observación.</p>		
<p>Pruebas en huevos (solo se requieren para sustratos celulares aviares). La prueba se realiza si una evaluación de riesgos indica que contribuye a mitigar el riesgo, teniendo en cuenta el conjunto de pruebas aplicado a un sustrato celular determinado. Inyectar un inóculo de 10^6 células viables o el lisado celular equivalente, en su sobrenadante de cultivo, en la cavidad alantoidea de diez huevos embrionados de gallina SPF de 9 a 11 días y en el saco vitelino de diez huevos embrionados de gallina SPF de 5 a 7 días. Incubar durante al menos 5 días. Analizar el líquido alantoideo para detectar la presencia de hemaglutininas utilizando glóbulos rojos de mamífero y de ave; realizar la prueba a $5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ y</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>20-25 °C y leer los resultados después de 30-60 minutos. El sustrato celular cumple con la prueba si no se encuentra evidencia de ningún agente adventicio. La prueba no es válida si menos del 80 % de los embriones permanecen sanos y sobreviven hasta el final del período de observación.</p>		
<p>Pruebas para virus específicos. La lista de virus específicos a analizar se define en función de una evaluación del riesgo de contaminación viral, y debe tomar en cuenta (sin limitarse solo a ello) el origen de las células y las posibles fuentes de contaminación viral (p. ej., materia prima de origen animal o vegetal). Las pruebas NAT se realizan con o sin amplificación previa en células. Para líneas celulares de origen murino, se utilizan pruebas NAT o de producción de anticuerpos en ratones, ratas o hámsters para detectar los virus específicos de cada especie.</p>		
<p>Pruebas para virus mediante métodos moleculares extensivos. Con la anuencia de la Autoridad Regulatoria, se pueden utilizar métodos moleculares extensivos (p. ej., SNG), ya sea como una alternativa a las pruebas <i>in vivo</i> y NAT específicas, o como un complemento o alternativa a las pruebas de cultivo <i>in vitro</i>, según la evaluación de riesgos.</p>		
<p>Tanto para las NAT, como para los métodos moleculares extensivos, la etapa en la que se realizará la prueba (p. ej., BCM, BCT, CDFP/BCE) también se basa en la evaluación de riesgos y</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>depende de los pasos donde puedan introducirse contaminantes virales. En caso de resultados positivos con los métodos moleculares extensivos o las pruebas NAT, se debe realizar una investigación de seguimiento para determinar si los ácidos nucleicos detectados se deben a la presencia de agentes infecciosos externos y/o si se sabe que constituyen un riesgo para la salud humana.</p>		
<p>Pruebas de tumorigenicidad <i>in vivo</i>. La prueba establece una comparación entre la línea celular continua y una línea celular de control positivo de referencia adecuada (por ejemplo, células HeLa o Hep2). Entre los sistemas animales que han demostrado ser adecuados para esta prueba se incluyen:</p>		
<p>(1) ratones atímicos (genotipo Nu/Nu); (2) ratones, ratas o hámsteres recién nacidos pre-tratados con suero o globulina antitímocítica; (3) ratones timectomizados e irradiados, reconstituidos (T-, B+) con médula ósea de ratones sanos.</p>		
<p>Independientemente del sistema animal seleccionado, la línea celular y las células de control positivo se inyectan en grupos separados de 10 animales cada uno. En ambos casos, el inóculo para cada animal consiste en 10⁷ células suspendidas en un volumen de 0,2 mL, y la inyección puede administrarse por vía intramuscular o subcutánea. Los animales recién nacidos se tratan con 0,1 mL de suero o globulina</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>antimocítica los días 0, 2, 7 y 14 después del nacimiento. Un suero o globulina potente es aquel que suprime los mecanismos inmunitarios de los animales en crecimiento hasta el punto de que el inóculo posterior de 10^7 células del control positivo produce regularmente tumores y metástasis. Los animales gravemente afectados que presenten tumores evidentes de crecimiento progresivo se sacrifican antes de finalizar la prueba para evitar sufrimiento innecesario.</p> <p>Al final del período de observación, todos los animales, incluido el grupo de control positivo, se sacrifican y examinan para detectar evidencia macroscópica y microscópica de proliferación de las células inoculadas en el lugar de la inyección y en otros órganos (por ejemplo, ganglios linfáticos, pulmones, riñones e hígado).</p>		
<p>En todos los sistemas de prueba, los animales se observan y palpan a intervalos regulares para detectar la formación de nódulos en los puntos de inyección. Cualquier nódulo formado se mide en dos direcciones perpendiculares, registrándose las mediciones periódicamente para determinar su crecimiento progresivo. Los animales con nódulos que comienzan a disminuir de tamaño durante el período de observación se sacrifican antes de que estos dejen de ser palpables, y se procesan para su examen histológico. Los animales con nódulos que crecen progresivamente se observan durante una o dos semanas. De los animales sin formación de nódulos, la mitad se observa durante tres</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>semanas y la otra mitad durante doce semanas, antes de ser sacrificados y procesados para su examen histológico. Se realiza una necropsia a cada animal, que incluye el examen para detectar evidencia macroscópica de formación de tumores en el punto de inyección y en otros órganos como ganglios linfáticos, pulmones, cerebro, bazo, riñones e hígado. Todas las lesiones tumorales y el punto de inyección se examinan histológicamente. Además, dado que algunas líneas celulares pueden dar lugar a metástasis sin evidencia de crecimiento tumoral local, se examinan histológicamente todos los ganglios linfáticos regionales detectables y los pulmones de todos los animales.</p>		
<p>La prueba no es válida si menos de 9 de los 10 animales inyectados con las células de control positivo de referencia presentan tumores de crecimiento progresivo.</p>		
<p>A fin de documentar el nivel de tumorigenicidad de una nueva línea celular tumorigénica, se inyecta un rango de dosis de sustrato celular (p. ej., dosis de células en el rango de 10^5, 10^6 y 10^7) en diferentes grupos de 10 animales. Se da seguimiento al número de animales que muestran nódulos de crecimiento progresivo en los grupos de animales para calcular la DPT_{50}.</p>		
<p>GLOSARIO DE TÉRMINOS.</p>		
<p>Cultivos celulares primarios (CCP) Se denomina al cultivo obtenido a partir de células, tejidos u órganos extraídos directamente de uno o</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>más organismos. Un cultivo primario puede ser considerado como tal hasta que sea subcultivado con éxito por primera vez. Estos cultivos se originan directamente de tejidos tripsinizados para iniciar su crecimiento in vitro y muestran con alta frecuencia, contaminación que proviene de la fuente animal de la que se originaron. Para disminuir el riesgo de contaminación se pueden utilizar animales previamente evaluados utilizando pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) o bien a través de la búsqueda de anticuerpos específicos. Para preparar CCP se utilizan animales de colonias controladas, libres de patógenos específicos (SPF, por sus siglas en inglés) algunos ejemplos son células de riñón de mono, fibroblastos de embriones de pollo, riñones de perro, conejos y hámsters, incluyendo huevos; así como otros tejidos.</p>		
<p>Líneas celulares diploides (LCD) Línea celular con una capacidad alta pero limitada, de multiplicarse (vida útil <i>in vitro</i> finita) en la cual los cromosomas se encuentran en pares (euploides) y son estructuralmente idénticos a los de las especies de las que se derivaron. Proviene de cultivos primarios, que se han establecido como línea celular, con características estables a través de su número finito de pases y no son tumorigénicas, muestran características citogenéticas diploides. Ejemplos de estos</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>sustratos son las células de origen humano MRC-5, WI-38 y las células derivadas de mono FRhL-2.</p>		
<p>Líneas celulares continuas (LCC) Tienen un potencial aparentemente infinito de crecimiento <i>in vitro</i> y se han originado de subcultivo seriado de cultivos primarios o células tumorales (por ejemplo, cultivo de células HeLa), por transformación de células normales con un virus oncogénico o con una secuencia viral (por ejemplo, linfocitos B transformados con virus Epstein Bar o transfectadas con secuencias virales como PER.C6), por subcultivo seriado de una población celular primaria derivada de un tejido normal que genera una población celular dominante, descrito como transformación espontánea (células Vero, BHK-21, CHO, MDCK, Hi5, etc.), a través de la fusión de una célula de mieloma y un linfocito B productor de anticuerpos denominado hibridoma, o bien a través del uso de genes ectópicamente expresados involucrados en el ciclo celular como el gen de la telomerasa transcriptasa reversa en humanos, hTERT. Un gran número de líneas celulares de insectos hemípteros, lepidópteros y dípteros han sido desarrolladas y caracterizadas. Actualmente existen disponibles líneas celulares continuas utilizadas para la producción de proteínas recombinantes y vacunas. Como ejemplos de líneas celulares se tiene SF9, SF 21 y Hi5, entre</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>otras. Estas células también son manejadas en un sistema de bancos celulares.</p>		
<p>Células troncales Son células progenitoras que tienen la capacidad de diferenciarse para producir tipos celulares de casi todos los tejidos humanos (pluripotenciales) y aparentemente para generar tipos celulares de las tres capas germinales. Éstas pueden derivarse de estados embrionarios tempranos, de tejidos fetales o adultos.</p>		
<p>Edad celular in vitro Período transcurrido entre la descongelación del vial o viales de BCM y la cosecha del recipiente de producción, medido por el tiempo cronológico transcurrido en el cultivo, ya sea por el nivel de duplicación de la población celular o por el nivel de pases de las células cuando se subcultivan mediante un procedimiento definido para la dilución del cultivo.</p>		
<p>Banco de células Colección de envases de composición uniforme almacenadas en condiciones definidas, cada uno de los cuales contiene una alícuota de un grupo único de células.</p>		
<p>Banco de Células Maestro (BCM) Alícuota de un conjunto único de células, que generalmente se ha preparado en condiciones definidas, a partir de un clon celular selecto, y que se ha distribuido en envases múltiples y se ha almacenado en condiciones definidas. El BCM se</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>utiliza para derivar todos los Bancos de Células de Trabajo (BCT). Las pruebas realizadas en un nuevo BCM (a partir de un clon celular inicial previo, BCM o BCT) deben ser las mismas que para el BCM original, a menos que se justifique.</p>		
<p>Banco de Células de Trabajo (BCT) El Banco de Células de Trabajo se prepara a partir de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas del cultivo del BCM en condiciones de cultivo definidas.</p>		
<p>Cultivo celular extendido Cultivo de células a tiempo prolongado realizado para determinar la estabilidad de las líneas celulares.</p>		
<p>Células de Final de Producción (CDFP): Células recolectadas (en condiciones comparables a las utilizadas en la producción) del BCM o BCT cultivadas hasta un nivel de pase o un nivel de duplicación de población comparable o superior al nivel más alto alcanzado en la producción. En ciertas situaciones, se puede medir el tiempo cronológico en cultivo. Los CDFP también se conocen como Banco de Celular Extendido (ECB) y estos términos pueden usarse indistintamente con células LIVCA.</p>		
<p>Banco Celular Extendido (ECB): Células cultivadas del BCM o BCT y propagadas hasta la edad celular in vitro propuesta o superior utilizada para la producción. También se le conoce como CDFP.</p>		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Edad celular <i>in vitro</i>: Es una medida del período entre la descongelación del/de lo(s) vial(es) de BCM y la cosecha del recipiente de producción que se mide por el tiempo cronológico transcurrido en el cultivo, el nivel de duplicación de la población de las células o el nivel de pase de las células cuando se subcultivan mediante un procedimiento definido para la dilución del cultivo.</p>		
<p>Células con límite de edad celular <i>in vitro</i> (LIVCA): Derivan de células de producción que alcanzan o superan la edad celular <i>in vitro</i> mediante la expansión del MCB o WCB. Las células LIVCA también se conocen como CDFP o Banco Celular Extendido (ECB), y estos términos se pueden usar indistintamente.</p>		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA