



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA CAMPUS II**

**“FORMULACIÓN, LLENADO Y ACONDICIONAMIENTO
DE VACUNAS VIRALES EN LA PLANTA DE PROCESOS
FINALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE VIROLOGÍA”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A :
MARIA ESTHER AGUILAR CASTRO**

**ASESOR:
ING. QUÍMICO JOSÉ BENJAMÍN RANGEL GRANADOS**

MÉXICO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“El hombre encuentra a Dios detrás de cada
puerta que la ciencia logra abrir”**

ALBERT EINSTEIN.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por darme la fuerza espiritual que necesitaba para terminar mi carrera.

A mi **Madre**, que gracias a su inmenso amor, fortaleza, confianza y apoyo otorgado logré llegar a mi meta.

A mi **Padre**, que gracias a su incansable esfuerzo y cariño logro guiarme por el camino de la vida.

A mi **Hermano**, por su apoyo y amor incondicional.

A **Eduardo**, por darme una oportunidad en su vida, apoyo, motivación, confianza y sobre todo, su gran amor.

A mi Asesor, **Ing. Benjamín** por su apoyo incondicional como amigo, que supo decirme las palabras exactas en el momento justo, gracias.

A la **Universidad** por el gran apoyo que me brindó durante mis estudios y mi desarrollo.

A mis amigos, **Rous, Patilush, Miros, Zula y Josélo**, gracias a su amistad apoyo y confianza, durante todos los tiempos difíciles.

A todas aquellas personas que cooperaron directa o indirectamente para la realización de este trabajo de tesis: antiguos amigos, maestros, asesores, etc.

ÍNDICE

Abreviaturas.	1
Introducción general.	2
Objetivo General.	3
Objetivos Particulares.	3

1. LA VACUNA ANTIPOLIOMELÍTICA TRIVALENTE ORAL (SABIN) E INACTIVADA (SALK)

1.1 Historia.	5
1.2 Vacuna Antipoliomielítica con virus atenuados.	5
1.3 Respuesta inmunológica.	8

2. CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA TRIVALENTE ORAL

2.1 Características generales	11
2.2 Eficacia.	11
2.3 Estabilidad.	12
2.4 Tipos de virus.	12
2.5 Tipos de Estabilizador.	12
2.6 Tipo de Envase.	13
2.7 Influencia de temperatura.	14
2.8 Especificaciones de calidad de Vacuna Antipoliomielítica oral.	15
2.9 Métodos utilizados para cada parámetro medido.	16
2.10 Evaluación de la estabilidad.	16
2.11 Determinación de pH.	17

3. MATERIALES E INSTALACIONES

3.1 Materias primas	19
3.2 Equipo.	19
3.3 Instalaciones.	24

4. EL DEPARTAMENTO DE PROCESOS FINALES

4.1 Antecedentes.	30
4.2 Etapas de la producción dentro del Departamento de Procesos Finales.	32
4.2.1 Formulación	32
4.2.2 Llenado	34
4.2.3 Acondicionamiento	37
4.3 Actividades específicas.	39
4.4 Especificaciones de calidad del producto terminado.	42
4.5 Condiciones de almacenaje de vacunas virales.	42

ANEXOS

5.1 Limpieza y sanitización. _____	44
5.2 Ecología. _____	46
5.3 Especificaciones de RPBI. _____	46
Conclusiones. _____	48
Referencias bibliográficas. _____	50
Glosario de definiciones. _____	52

ABREVIATURAS

COFEPRIS.	Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios
DICC₅₀	Dosis infectiva a cultivos de células al 50%
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
IgA	Inmunoglobulina tipo A
IgG	Inmunoglobulina tipo G
IgM	Inmunoglobulina tipo M
INV	Instituto Nacional de Virología
L	Litro
log₁₀	Logaritmo con base 10
mL	Mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
RPBI	Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos
UFC	Unidad Formadora de Colonia
VPI	Vacuna Antipoliomielítica Intramuscular Trivalente con Virus Inactivados
VPO	Vacuna Antipoliomielítica Oral Trivalente con Virus Atenuados

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (BIRMEX S.A. de C.V.) cuenta con dos plantas para la producción de vacunas, faboterápicos y reactivos de diagnóstico que demandan los Programas de Salud de la Nación, los cuales son: el Instituto Nacional de Higiene (INH) y el Instituto Nacional de Virología (INV).

El Instituto Nacional de Virología cuenta con la tecnología para la producción de la vacuna Antipoliomielítica tipo oral y la vacuna contra el Sarampión, aunque actualmente se tiene interrumpida la producción de esta última, debido a que el país no demanda la vacuna de manera monovalente, es decir, la adquiere en forma de Doble Viral (Sarampión-Rubéola) o Triple Viral (Sarampión-Rubéola-Parotiditis), por lo tanto, la elaboración de este trabajo tiene la finalidad de actualizar los lineamientos de la producción y acondicionamiento de una de las vacunas más importantes a nivel mundial, la Vacuna Antipoliomielítica Oral tipo Sabin. ^{(37)*}

Cabe mencionar que esta Institución es la única productora de vacunas virales para uso humano en México y que actualmente se realiza el **proceso completo** de producción de Vacuna Antipoliomielítica Oral tipo Sabin en Latinoamérica. ⁽²⁸⁾

En el Instituto Nacional de Virología se han diseñado sistemas de trabajo para la producción bajo el enfoque de las normas nacionales ^(7,17), internacionales ^(4, 6) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esto implica sistemas para el manejo microbiológico de las cepas, para mantener y cultivar las semillas celulares y virales, el desarrollo de procesos para la obtención a nivel industrial de cultivos celulares y abastos virales a ser destoxificados o inactivados, la obtención de graneles, la purificación de estos últimos, la formulación de producto terminado, el llenado y el acondicionamiento en la presentación final.

Los productos intermedios y finales (graneles y producto terminado) son sometidos a pruebas biológicas y fisicoquímicas de control de calidad, de acuerdo a los estándares establecidos por las normas nacionales ^(16,17,21,26,27), la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos ⁽⁷⁾ y la OMS ⁽¹²⁾. El Sistema de Aseguramiento de Calidad funciona en todas las etapas del desarrollo industrial, mediante el uso de procedimientos enfocados a garantizar la reproducibilidad de las actividades, de esta manera se asegura la consistencia en los resultados dentro de los límites establecidos. ^(29, 30)

*LOS NUMEROS ENTRE PARENTESIS SON REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS, VER PAGINA 51

OBJETIVO GENERAL

- ✓ La finalidad del presente trabajo es **actualizar el Manual Interno** de la Planta de Procesos Finales del Instituto Nacional de Virología en la formulación, llenado y acondicionamiento de la Vacuna Antipoliomielítica tipo Oral para la obtención de un producto de mayor calidad.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Optimizar los **procedimientos** de la Planta de Procesos Finales para que cumplan con las especificaciones nacionales e internacionales que garantizan la calidad clase mundial que se establece.
- ✓ **Documentar** los procedimientos optimizados de una manera uniforme a fin de cumplir con los lineamientos de las normas NOM-059-SSA1-1993, NMX-CC-004-1995 Y NMX-CC-018-1996.

CAPITULO 1

LA VACUNA ANTIPOLIOMELÍTICA TRIVALENTE ORAL (SABIN) E INACTIVADA (SALK)

1.1 HISTORIA

A partir del año 1955 se crea en México DF, el primer laboratorio de Virología dependiente de la entonces Secretaria de Salud y Asistencia hoy Secretaria de Salud, debido a la necesidad de tener un laboratorio de diagnóstico e investigación epidemiológica de enfermedades virales.

En esos tiempos, las instalaciones de este centro de investigación se encontraban ubicadas en una parte de lo que hoy es el Laboratorio Nacional de Salud. A fines de la década de los 60's se suspenden las actividades de diagnóstico e investigación para redefinir los objetivos y metas del instituto que consisten fundamentalmente en producir vacunas virales de uso humano. ^(28,37)

Desde entonces, el interés primordial del Instituto Nacional de Virología se concentra en el control y erradicación de las enfermedades virales inmuno-prevenibles que atacan a la niñez mexicana disminuyendo con ello, los altos índices de morbilidad y mortalidad en el país. En 1971 se inicia la producción de la Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral (VPO), utilizando las cepas atenuadas tipo 1, 2 y 3 donadas por el Dr. Albert B. Sabin quien dio anuencia y supervisión a los procedimientos establecidos ⁽³⁷⁾ (Ver figura 2). Así mismo se obtuvo la asesoría de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Oficina Sanitaria Panamericana y la Capacitación del personal del Instituto en diversos laboratorios de prestigio en el extranjero tales como Laboratorios Sclavo (ahora Chiron Biocine) de Italia, National Institute For Biological Standard and Control of Medical Research Council de Londres entre otros.

1.2 VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA CON VIRUS ATENUADOS.

La Poliomielitis es una enfermedad vírica aguda que a menudo se identifica por la parálisis flácida de extremidades con comienzo agudo (ver figura 1). La infección por el virus de la poliomielitis se observa en las vías gastrointestinales con diseminación al sistema nervioso. Las manifestaciones pueden ir desde fiebre, malestar general, cefalea, náuseas y vómito. Si la enfermedad evoluciona a la forma aguda pueden aparecer dolores musculares intensos, rigidez del cuello y espalda con parálisis flácida. La parálisis de la poliomielitis es asimétrica y con fiebre desde el comienzo, el grado máximo se alcanza a corto plazo, por lo común en 3 a 4 días. Los miembros inferiores son afectados con mayor frecuencia que los superiores debido a la destrucción de las neuronas motoras de la medula espinal, pero si el virus afecta el bulbo raquídeo causa la parálisis de los músculos de la respiración, de la deglución o ambos que puede ser mortal. ^(15,31,41)

Para prevenir esta terrible enfermedad existen en el mercado dos vacunas principales: Vacuna Antipoliomielítica Inactivada (VPI) desarrollada Jonas Salk y Vacuna Antipoliomielítica Atenuada Oral (VPO) desarrollada por Albert Sabin. Ambas vacunas incorporan las tres serotipos de poliovirus, son estables y relativamente baratas, e inducen una respuesta humoral protectora (anticuerpos). La VPI demostró su

eficacia en 1995 pero la vacuna oral ha ocupado su lugar debido a su reducido costo, su fácil administración y su capacidad para generar una inmunidad para toda la vida. (15,31,42)

La necesidad de subsanar las limitaciones e inconvenientes de la vacuna de Salk contra la Poliomielitis (vacuna inactivada), forjó que numerosos virólogos se abocaran en la tarea de producir cepas de virus atenuados que permitieran la implantación de la infección sin enfermedad.

Las técnicas de cultivo de tejidos extraneurales desarrolladas por Enders, facilitó los procedimientos para la producción. Los primeros ensayos con virus atenuados fueron los de Koprowski quien en 1950 administró por vía oral a un niño de seis años una preparación de poliovirus tipo 2 que había sido atenuado en su neuropatogenicidad mediante el pase a través de rata; los resultados fueron alentadores, no hubo efectos indeseables y aparecieron anticuerpos neutralizantes homotípicos (específicos). Otros animales que han servido para atenuar a los agentes virales han sido el hámster y el embrión de pollo. (15,31,41)

Albert Sabin en 1955, Koprowski en 1956 y Cox en 1959 lograron obtener cepas de poliovirus atenuados mediante pases en cultivos "*in vitro*" de células renales de mono y cuya neurovirulencia había sido disminuida considerablemente. (33,37,41)

Los requisitos que deben cumplir las cepas de poliovirus propuestas como atenuadas para su empleo en humanos de acuerdo al servicio de Salud Pública son:

- ✓ Neuropatogenicidad disminuida en monos inoculados por vía intraespinal, intramuscular e intratálamica (Prueba de neurovirulencia "*in vivo*").
- ✓ Demostración de seroconversión y eliminación fecal del virus.
- ✓ Ausencia de efectos indeseables en estudios de campo que incluyen por lo menos a 100,000 personas en la que se haya realizado una adecuada vigilancia de accidentes neurológicos.
- ✓ Estabilidad genética de los poliovirus, en especial la negatividad de los marcadores genéticos rct-40 y "d" (disminución de título viral por cambios de temperatura y pH respectivamente).
- ✓ Se recomienda pero no se exige, el que no produzcan viremia y el que no se contaminen los contactos de los vacunados. (4,6,7,32,33)

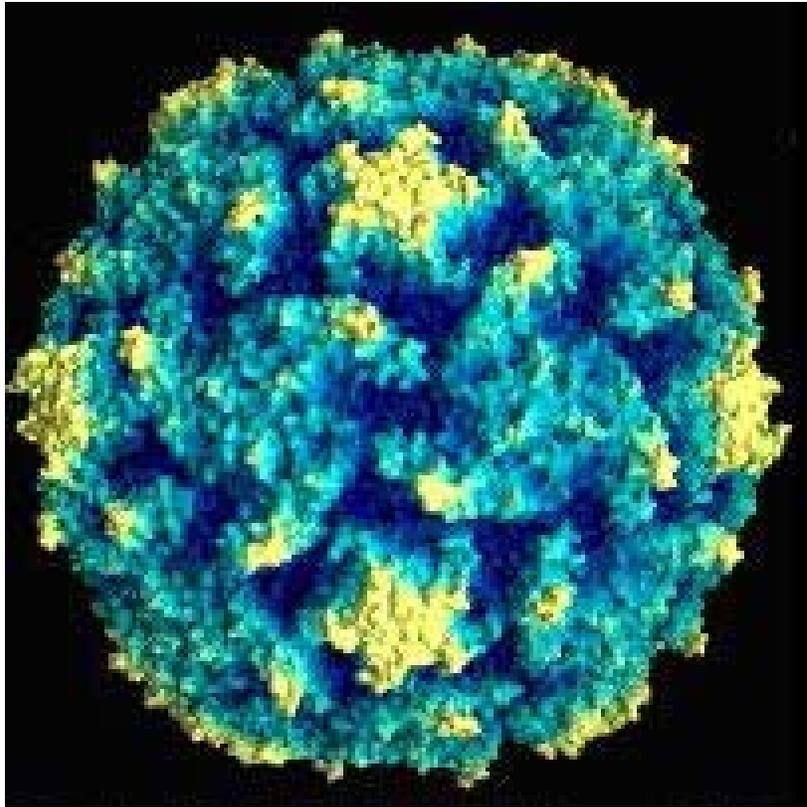


FIGURA 1. POLIOVIRUS BY A. HICHOLLS VIA ALL THE VIROLOGY ON THE WWW
<http://www.tulane.edu/dmsander/garryfavweb.html>

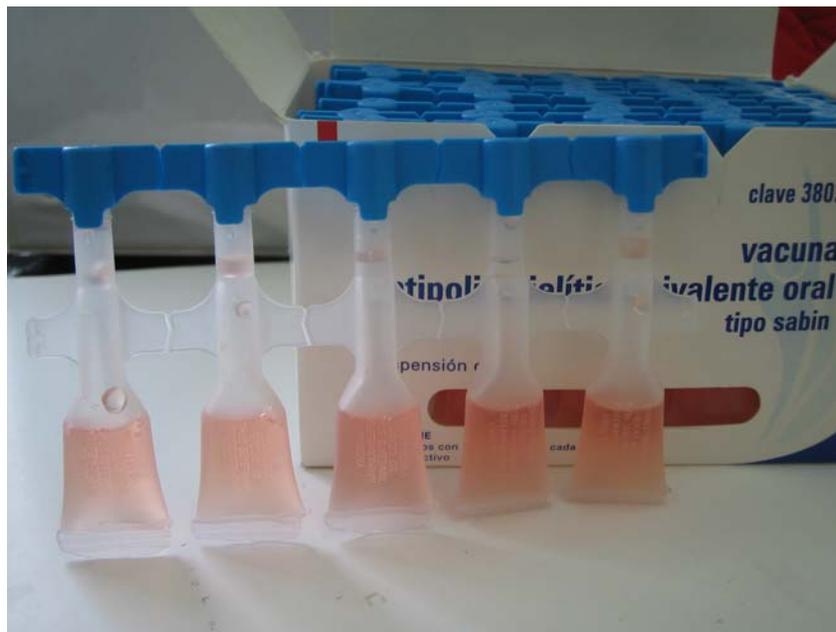


FIGURA 2. PRESENTACIÓN DEL GOTERO DE VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA ORAL TRIVALENTE TIPO SABIN

1.3 RESPUESTA INMUNOLÓGICA.

La administración de la vacuna Antipoliomiélfítica Trivalente tipo Sabin (VPO), produce en 4-5 días títulos de anticuerpos de 1:16 ó 1:32, cuya naturaleza es IgM e IgG; los anticuerpos neutralizantes de la fracción IgA aparecen hasta los 16 días, al cabo de ese lapso aparecen anticuerpos secretorios (IgA) en las secreciones nasal y duodenal a títulos de 1:8 y 1:2 respectivamente. Las dosis subsecuentes con un mes de intervalo aumentan los títulos de anticuerpos neutralizantes; con base a IgG y la actividad de anticuerpos secretorios aumentan de 1:16 en mucosa nasal y rara vez se eleva 1:2 en líquidos intestinales. (15,31,41) (Ver figura 3)

La producción de inmunidad de tipo IgA secretora es fundamental en la vacuna Antipoliomiélfítica; la presencia de anticuerpos “*in situ*” ya sea en la faringe o en el intestino delgado es suficiente para impedir la implantación (infección) de los poliovirus silvestre (cepas virulentas). Por lo que la vacuna VPO interrumpe o interfiere eficazmente en la cadena de transmisión y circulación de los poliovirus neuropatógenos, así como también promueve la eliminación fecal y circulación de los virus atenuados de la vacuna. (15,31)

La producción de anticuerpos es en principio, independiente de la producción de anticuerpos humorales y requiere de una masa importante de virus en la mucosa intestinal, condición que se cree da únicamente en infección natural o por la administración oral de la vacuna con virus atenuados. La replicación de los virus durante un lapso prolongado es necesaria para un mínimo de memoria inmunológica tan difícil de conseguir en las respuestas secretoras, como es en el caso de la aplicación de la vacuna inactivada (VPI) de Salk. Así un título de 1:16 reduce en más de 10,000 veces la multiplicación viral y en más de 3 veces el tiempo de eliminación de los virus y por tanto de su posible transmisión a contactos susceptibles. (15,31,41)

Los estudios de la Dra. Ogra^δ han demostrado que la remoción de amígdalas disminuye el nivel de anticuerpos alcanzando después de la vacunación oral y el efecto es más notorio en los varones si el niño ya ha sido inmunizado. Los títulos de anticuerpos contra poliovirus disminuyen significativamente cuando se practica la amigdalectomía y el efecto es mas aparente cuando menor edad tiene el paciente. Un mes después de la amigdalectomía los títulos disminuyen hasta la 3ª parte, el 2º mes la disminución llega a la 4ª parte de los niveles originales se prolonga por lo menos 7 meses después de la operación. (15,31,41)

^δ Pearay L. Ogra, Swantarta S. Ogra, Shaheen Al-Nakeeb, and Peter R. Coppola. **Local Antibody Response to Experimental Poliovirus Infection in the Central Nervous System of Rhesus Monkeys.** Infect Immun. 1973 December; 8(6): 931–937. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=422953>

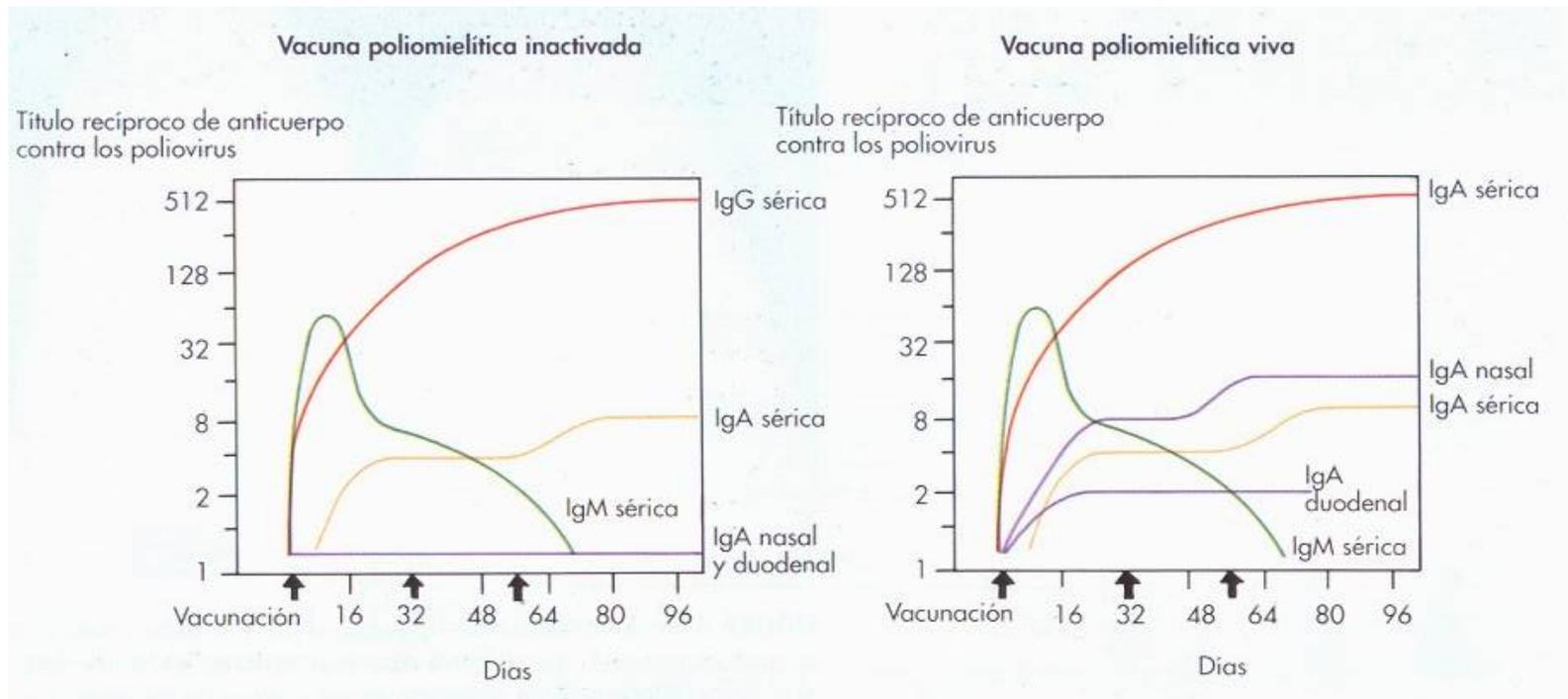


Figura 3. Producción de anticuerpos por la vacuna poliomiéltica inactivada y oral atenuada

Murray, P., Resenthal, K.S. **Microbiología Médica**. 5a edición. Editorial Mosby. USA 2006 ⁽¹⁵⁾

CAPITULO 2

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA TRIVALENTE ORAL

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

La vacuna Antipoliomielítica tipo Oral Sabin (VPO) es una suspensión de virus atenuados de la poliomielitis tipos 1, 2 y 3, desarrollados en un cultivo apropiado de células sensibles la cual debe cumplir con ciertas características para que se obtenga un producto de calidad.

El Instituto Nacional de Virología es la única institución de Latinoamérica que lleva a cabo el ciclo completo de la producción de Vacuna VPO a nivel de granel y producto final cumpliendo con las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud, la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la Secretaría de Salud y de Organismos Internacionales afines. Anteriormente la producción de la vacuna VPO era elaborada utilizando cultivos celulares primarios a partir de riñones de mono *Erythrocebus patas*, lo cual elevaba el costo de la producción y su control. Actualmente la producción de la vacuna se realiza en la línea celular llamada **Vero**, las cuales son células renales de mono verde propagadas “in vitro” disminuyendo en gran medida el costo de la vacuna e incrementando los niveles de productividad.

2.2 EFICACIA

Con coberturas de vacunación por arriba del 70% en países con clima templado, buen saneamiento ambiental y circulación reducida de enterovirus (virus que afectan el aparato gastrointestinal), las tasas de poliomielitis paralítica se han reducido a menos de 1 por 100 respecto a las registradas antes de la aplicación de vacunas en escala nacional. En algunos países como Estados Unidos, el promedio anual de 1951-1955 fue de 37,864 casos (100%), para 1961-1965 disminuyó a 570 (15%) y en 1976 se informaron 7 casos (0.02%); una disminución de 5,000 a pesar del aumento de la población de 160 millones a 220 millones en la actualidad. ^(15,31,38)

Es evidente que los países que han vacunado a 70% o más de su población infantil en un lapso corto (menos de una semana) y administrando la segunda dosis de 8-12 meses después y antes de ingresar a la escuela, han abatido las tasas de parálisis por poliomielitis a cifras menores de 1% respecto a las registradas en el mundo antes de 1995.

El 23 de agosto de 1991, Luís Fermín Tenorio fue la última persona en contraer Poliomielitis en las Américas, quien a los 2 años de edad fue infectado por el poliovirus silvestre en Junin, Perú. Finalmente, en 1994 la Organización Mundial de la Salud decreta que el continente Americano se encuentra libre de Poliomielitis debido al virus silvestre. ^(37,42)

2.3 ESTABILIDAD

La estabilidad de un producto se define como la habilidad de que una formulación específica contenida en un recipiente determinado, mantenga sus características fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas, terapéuticas y /o preventivas. (10,18,36)

Así mismo, el periodo de estabilidad de un producto biológico (vacuna) se define como el tiempo en el que las características antes mencionadas no han cambiado considerablemente y en el que la actividad biológica es al menos el 90% de la potencia requerida, por lo que la fecha de caducidad indica el tiempo durante el cual la formulación es estable. La aplicación de la ruta de calidad en la evaluación de la Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral (VPO), cumple con los requisitos establecidos en el periodo de vigencia del producto que es de 2 años. (10,18,36)

La vigencia de una vacuna viral depende de la estabilidad, la cual está determinada por varios factores como son: tipo de virus, tipo de estabilizador, tipo de recipiente o de envases para la vacuna, temperatura de almacenamiento, temperatura durante el transporte y distribución hasta el momento de la aplicación. (10,18,36)

2.4 TIPOS DE VIRUS

Los tipos de virus son entidades biológicas constituidas por moléculas complejas que tienen la característica de ser susceptibles a disociaciones y alteraciones en su conformación molecular por efecto de la temperatura, lo que provoca cambios en su actividad biológica. Esta susceptibilidad es variable dependiendo del tipo de virus y de complejidad molecular. Por consiguiente es indispensable que los productores de vacunas virales investiguen la pérdida de potencia (título viral) en función del tiempo, de los productos biológicos en cuestión y determinen las condiciones que favorecen la estabilidad. (10,15,36)

2.5 TIPO DE ESTABILIZADOR

La composición del estabilizador depende en parte, de la presentación de la vacuna es decir, si la vacuna se distribuye en estado líquido o sólido (vacunas liofilizadas). Para algunas vacunas virales como la vacuna VPO producida en el Instituto Nacional de Virología que utiliza las cepas de virus atenuados de Sabin no se ha establecido hasta el momento el proceso de liofilización como un mecanismo de protección y mejora en la estabilidad, sin embargo, existe otros países, laboratorios productores de una vacuna antipoliomielítica liofilizada inactivada (VPI) producida con las cepas de virus de Salk. Por tal razón es común que la Vacuna Antipoliomielítica de virus atenuados contenga un estabilizador constituida con cloruro de magnesio ($MgCl_2$), y a pesar de todos los intentos, no se ha logrado desarrollar un estabilizador ideal de tal manera que se continúan trabajando exhaustivamente en las investigaciones enfocadas al diseño de un nuevo estabilizador que permite mantener la viabilidad del virus por tiempos prolongados considerados la presentación líquida de la vacuna para su fácil administración. (10,36)

2.6 TIPO DE ENVASE

El tipo de materiales que se utiliza en la fabricación de los recipientes en que se envasa el producto, pueden afectar la estabilidad de vacunas virales debido a sus características de hermeticidad y adsorción a las paredes de los recipientes de los mismos virus, para esto se utiliza envase gotero grado medico (Figura 4 y 5) con cuerpo de polietileno de baja densidad y tapa de polietileno de alta densidad, ambos para uso médico o farmacéutico, al cual se le realizaron las pruebas de esterilidad, toxicidad, adsorción de virus, hermeticidad y potencia inicial. (21,27,33)

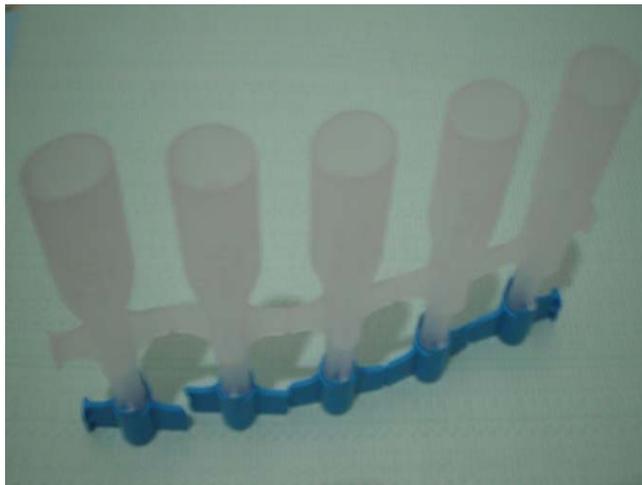


FIGURA 5. ENVASE-GOTERO GRADO MEDICO

envase-gotero era diferente en sus paredes, pues al momento de estar en contacto con las placas de calentamiento de la maquina llenadora, ésta no sellaba correctamente, pues su función es calentar el plástico al grado de fundirlo para que en el siguiente paso otras placas sellaran el gotero asépticamente, lo cual aparentemente lo hacía pero en la revisión visual se abría el sello dejando escapar vacuna por pequeñas fisuras o abriendo en su totalidad el sello. También se tuvo problemas en la membrana del envase-gotero, esta venia rota lo cual implica que al tener una fuga la vacuna se contamine, se alcalinice elevando su pH y bajando la potencia de la vacuna (cantidad de virus) dejando de ser útil, esto es responsabilidad del proveedor ya que las especificaciones requeridas para la vacuna no las cumplía, por lo cual se sustituye por un proveedor de Italia con el nombre de Lameplast.

Este proveedor satisface las especificaciones que se necesitan para el envasado de la Vacuna Antipoliomielítica tomando como referencia que la maquina llenadora es de marca italiana. No solo se obtuvo



FIGURA 4. ENVASE-GOTERO GRADO MEDICO LAMEPLAST

Adicionalmente, fue necesario estudiar la relación gas-fluido en el envase final de la vacuna líquida, con el fin de evitar variaciones importantes en el pH del producto, ocasionadas por la pérdida del CO₂ lo cual pudiera tener una acción deteriorable sobre la viabilidad del virus.

Durante mi estancia en el Departamento de Procesos Finales, se optimizó el **envase-gotero** que es de suma importancia, debido a que teníamos una gran merma (desperdicio de vacuna) en los lotes realizados, ya que la densidad del cuerpo del

una materia prima de calidad, sino también se favoreció la revisión visual, en optimización de tiempo (horas-hombre) y obviamente la calidad de la vacuna.

2.7 INFLUENCIA DE TEMPERATURA

Las vacunas atenuadas pierden potencia (cantidad viral) a través del tiempo y por exposición a temperaturas elevadas. Las condiciones de temperatura durante el almacenamiento constituyen lo que se conoce como cadena fría (red fría). En el caso de que se presenten fallas en los equipos de congelación o refrigeración donde se mantienen las vacunas deberán someterse a una prueba de potencia para determinar si no han sufrido deterioro. En el instructivo (Ver figura 6) que se anexa al empaque final de la Vacuna Antipoliomielítica, se indican las condiciones actuales de almacenamiento y transporte. (10,36)

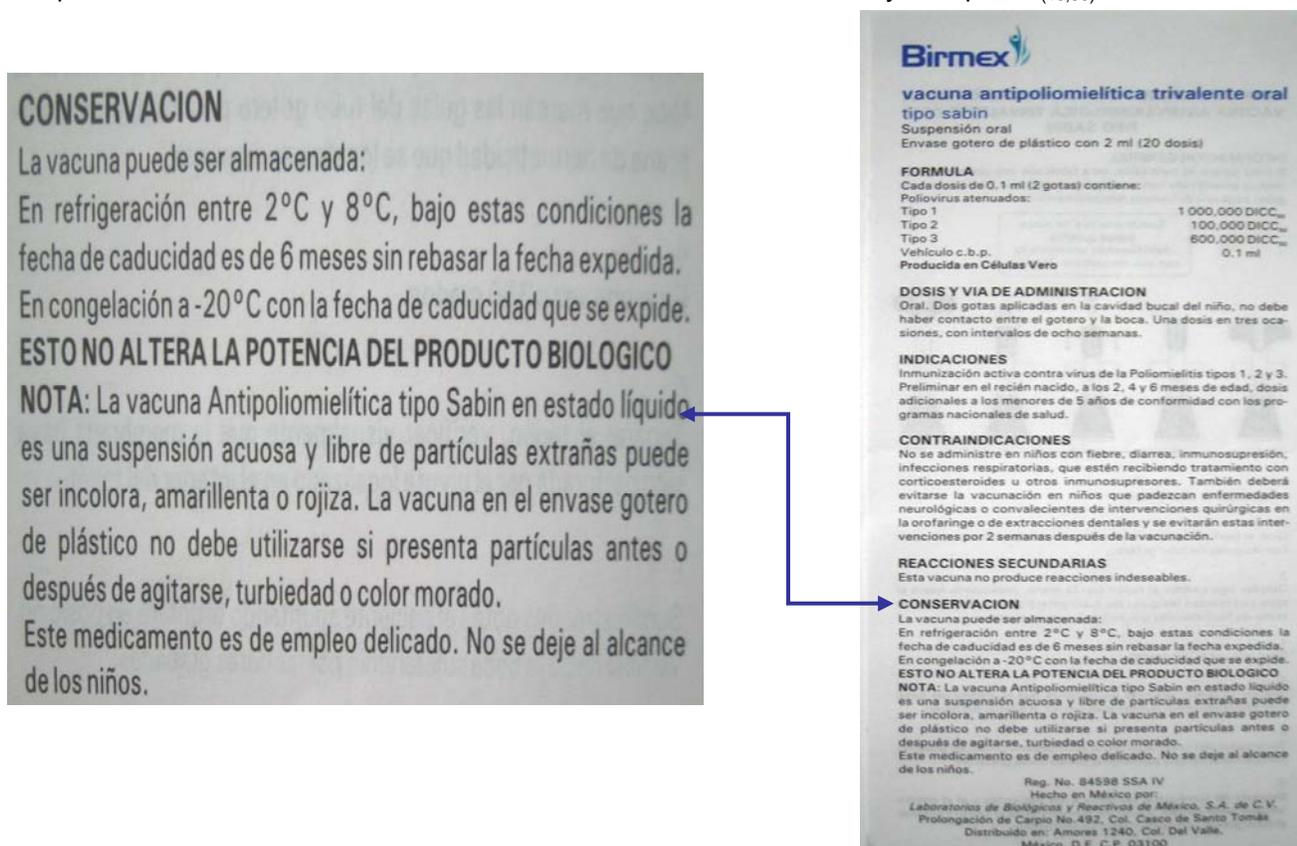


FIGURA 6. INSTRUCTIVO DE LA VACUNA VPO

Uno de los estudios cuantitativos más amplios utilizados para juzgar la estabilidad, es la aplicación de la prueba de degradación acelerada, en la cual muestras aleatorias del producto, se someten por tiempos variables a diferentes temperaturas (mayores de 35°C). (4,6,7,32)

Para la Vacuna Antipoliomielítica Oral, la OMS recomienda una prueba de degradación acelerada, que se realiza incubando muestras de vacuna a 37°C ± 0.1°C por 48 horas, las cuales se titulan posteriormente. Estas titulaciones se comparan con los resultados obtenidos en vacunas conservadas a menos -20°C.

La prueba se interpreta de la siguiente manera: el producto pasa la prueba, si la diferencia en títulos entre la vacuna no tratada y tratada es menor a $0.5 \log_{10}$. (4,6,7)

2.8 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA ORAL

La Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral producida en el Instituto Nacional de Virología cumple con las especificaciones indicadas en la FEUM, que garantizan que el producto tenga y mantenga la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso. (6,7,35) (Ver tabla 1)

TABLA 1. Límites de especificaciones para las características biológicas, microbiológicas y fisicoquímicas de la vacuna VPO tipo Sabin.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES
IDENTIDAD	Positiva por seroneutralización
ESTERILIDAD	Ausencia de microorganismos
POTENCIA	Método de dosis infectivas en cultivos de células al 50%
Tipo 1	Mínimo $10^{6.0}$ DICC ₅₀ /dosis
Tipo 2	Mínimo $10^{5.0}$ DICC ₅₀ /dosis
Tipo 3	Mínimo $10^{5.78}$ DICC ₅₀ /dosis
Total	Mínimo $10^{6.23}$ DICC ₅₀ /dosis
ESTABILIDAD	Incubar a 37°C 48 horas La disminución no debe ser mayor de $0.5 \log_{10}$
pH	Entre 5.0 – 7.0
VOLUMEN	No menos de 2.00 ml.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004 (7).

2.9 MÉTODOS UTILIZADOS PARA CADA PARÁMETRO MEDIDO.

Los métodos utilizados para realizar las pruebas de identidad, esterilidad, potencia, estabilidad, pH y volumen es la aprobada por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y los lineamientos de la OMS. (Ver tabla 2)

TABLA 2. VACUNA VPO TIPO SABIN

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES
IDENTIDAD	Identidad con anticuerpos específicos
ESTERILIDAD	Filtración por membranas (STERITEST)
POTENCIA Tipo 1, 2, 3 y Total	Método de dosis infectivas en cultivos de células al 50% (DICC ₅₀)
ESTABILIDAD	Degradación acelerada 48 Hrs / 37°C
pH	Potenciómetro
VOLUMEN	Volumétrico

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004 (7).

Las pruebas principales para los estudios de estabilidad de la VPO básicamente son: Potencia, Estabilidad a la temperatura y pH. Estos estudios se describen a continuación.

2.10 EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD

La evaluación de la estabilidad de la vacuna a través del tiempo se realiza tomando muestras de por lo menos dos envases de cada uno de los tres lotes piloto o de producción consecutivos y cuantificando el contenido de virus vacunal que permanece viable cuando el producto se almacena a las diferentes temperaturas establecidas en el plan. También se toman por lo menos cinco envases de cada lote y a cada uno se le determina el pH. (18,35)

El objetivo de la prueba de estabilidad a largo plazo es conocer la velocidad con que se inactivan los virus en la suspensión acuosa en la que se encuentra como resultado de la exposición a diferentes temperaturas por el intervalo de tiempo seleccionado y analizar los cambios de pH que pueden influir en la vialidad de ellos.

Las muestras se tomarán al azar mezclando el contenido de por lo menos dos envases en un solo recipiente y de éste se toman las alícuotas necesarias para realizar la prueba de cuantificación de virus en cada lote piloto o de producción, las veces que sean necesarias.

La Técnica de cuantificación de virus es un procedimiento normalizado de operación que consiste en realizar diluciones de la muestra en un medio de dilución apropiado; las diluciones se inoculan en cultivos de células sensibles al polio virus y se incuban para permitir la manifestación visible de cambios morfológicos en las células infectadas con las diluciones que contengan partículas víricas viables. Al término del período de incubación los cultivos inoculados se observan al microscopio y se registran los resultados para luego realizar un cálculo estadístico (método de Spearman-Kärber) que nos permita conocer de manera aproximada (título) la cantidad de virus que había en la muestra analizada.^(3,7,32,35)

Por lo tanto para asegurar la validez de la prueba es necesario contar con algunas condiciones especiales como:

Una preparación de referencia de virus de contenido similar al que estamos analizando suficientemente estudiada, que nos permita definir si el sistema celular y el medio de dilución utilizado permiten libremente el desarrollo de los virus que estamos cuantificando.

Los materiales y el equipo que se utilicen en las pruebas deberán ser los adecuados en cuanto a la exactitud y precisión que se requiere. Los resultados se deberán hacer por duplicado por cada lote de vacuna de prueba y preparación de referencia viral.

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la OMS, la cuantificación de virus sólo deberá hacerse en contenido total, lo cual nos da una idea parcial de la estabilidad. Es deseable que se utilice la Técnica de Titulación Diferencial, cuantificando por separado los tres tipos de poliovirus y también del total. De este modo se puede observar la estabilidad de cada componente viral a través del tiempo. ^(3,7,8,32)

2.11 DETERMINACIÓN DE pH.

Las determinaciones del pH se realizan de acuerdo con el procedimiento normalizado de operación respectivo, utilizando un equipo medidor de pH calibrado alrededor de los valores que se encuentran en la vacuna. Las determinaciones se hacen individualmente en por lo menos cinco envases por lote y el resultado se expresa como una medida geométrica de los valores obtenidos.

Los límites de variación del método de cuantificación de virus establecido por la OMS son más amplios que los que manejan los laboratorios. Con esto las pruebas tienen más confiabilidad en cuanto a su exactitud y repetibilidad. ^(3,32)

CAPITULO 3

MATERIAS PRIMAS, EQUIPO E INSTALACIONES

3.1 Materias primas

Las materias primas y materiales deben ser analizados, aprobados y liberados por Control de Calidad antes de su uso para garantizar que cumplen con las especificaciones que se requieren. (7,17,26,30) (Ver tabla 3, 4 y 5)

TABLA 3. Lista de materias primas

MATERIA PRIMA	ESPECIFICACIONES	PROVEEDOR SUGERIDO
<ul style="list-style-type: none"> • Granel de poliovirus tipo 1 • Granel de poliovirus tipo 2 • Granel de poliovirus tipo 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Esterilidad: Ausencia de microorganismos • Potencia: Por arriba de 107.5 DICC50/mL • Neurovirulencia: Negativa • Identidad: Positivo por seroneutralización 	<p>Departamento de Producción Vacuna Antipoliomielítica del INV. FIGURA 7 Y 8</p> <p>Laboratorio de Producción de Medios de Cultivo del INV. FIGURA 9</p>

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaria de Salud. México 2004 (7)
Manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología. 2005



FIGURA 7.
GRANEL DE POLIOVIRUS TIPO 1, 2 Y 3

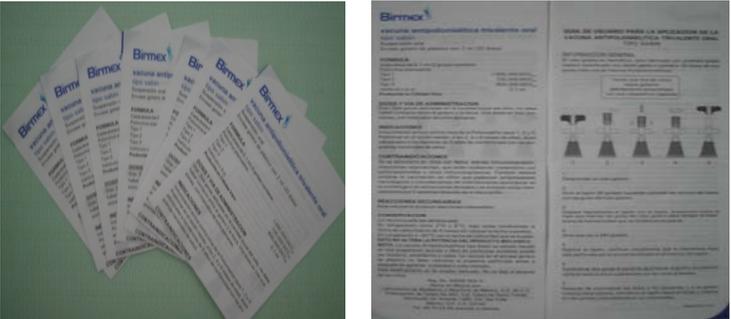


FIGURA 8.
ALMACENAMIENTO DE GRANELES DE POLIOVIRUS TIPO 1, 2 Y 3 PREVIAMENTE IDENTIFICADOS EN UNA CAMARA FRIA



FIGURA 9.
*ESTABILIZADOR POLIO GARRAFON CLARO
*EARLE 2X GLUCOSA 0.8% GARRAFON AMARRILLO

TABLA 4. Materiales de envase y empaque

MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE	PROVEEDOR SUGERIDO	ESPECIFICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Envase-gotero con cuerpo de polietileno de baja densidad y tapa de polietileno de alta densidad, ambos de grado médico o para uso farmacéutico. 	Lameplast	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Caja blanca para 40 goteros. Previamente impresa y pre-armada, con perforaciones laterales para un buen flujo de aire frío. 	Proveedores calificado	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Instructivo. 	Proveedores calificado	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Caja No. 2 con perforaciones 	Proveedores calificado	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Marcador Indeleble 	Papelería	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004

TABLA 5. Materiales para impresión de lote y caducidad

MATERIALES PARA IMPRESIÓN DE LOTE Y CADUCIDAD	PROVEEDOR SUGERIDO	ESPECIFICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> Tinta BK0101 C 	Domino	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> Make up 0121 C 	Domino	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> Wash 1000 Q 	Domino	 <p>Conforme al manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología</p>

Manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología. 2005

Durante los últimos siete años que he trabajado en este Instituto, se ha optimizado varios procesos con resultados muy favorables y benéficos para la calidad de la vacuna Antipoliomielítica tipo oral, como fue el remplazo del envase-gotero antes mencionado.

Otra materia prima que se optimizó, es la **caja blanca** en donde se empacan cuarenta goteros, ya que su armado era desgastante, era una actividad que se hacía muchos días antes de realizar el proceso de llenado de la vacuna para reducir tiempos de producción, pues se tenía que doblar primero por las marcas del suaje para proseguir con su armado y almacenamiento en bolsas negras que ocupaban espacio y desafortunadamente no se debían armar varias cajas para que no se empolvaren.

Este trabajo se realizaba en otra parte ajena al área de acondicionamiento de la vacuna y su traslado era constante; ésta se sustituyó por una caja pre-armada e impresa con el logo y las especificaciones del contenido de la caja tomando en cuenta que vienen con perforaciones laterales que sirven para una mejor recirculación de aire frío al ser almacenadas en cámaras congeladoras.

Lo cual trajo grandes ventajas en el empaqueo de vacuna, mejor presentación, lugar de almacenaje y optimización de tiempo (horas-hombre) en esta actividad.

Siguiendo con las necesidades de esta materia prima (**caja blanca**) se optimizaron dos grandes materias primas involucradas en el empaque de la vacuna Antipoliomielítica. Una fue la etiqueta, ésta era adherida a la tapa de la caja con la cual se cerraba, estas etiquetas previamente eran lotificadas manualmente con un sello y tinta que por la rapidez se corría y al ser colocada por su fuerte adhesivo se rompía o se colocaba incorrectamente, la consecuencia de estos defectos eran el rechazo por el Departamento de Control de Procesos y ameritaba el cambio total de la caja, teniendo como consecuencia el desecho, no solo de la caja sino también de etiquetas y de tiempo (horas-hombre) pues se verificaba el lote en su totalidad.

El **instructivo** es otra materia prima que tuvo cambios, esto fue en su logotipo, en su información que es más complementario e ilustrativo ya que te indica la manera de utilizar el envase-gotero adecuadamente y además el proveedor que surte el instructivo no lo entrega previamente doblado y listo para su utilización; este paso nos beneficia en la presentación de nuestro producto y la optimización de tiempo (horas-hombre).

La **caja colectiva** que lleva treinta y dos cajas blancas dando un total de mil doscientos ochenta goteros, se perfeccionó por otro diseño, ya que a la antigua caja se le tenía que hacer perforaciones con taladro para que al almacenarlas en la cámara congeladora, el aire frío fuese homogéneo en todas las vacunas, al proveedor se le informo de este detalle y ahora las cajas vienen con perforaciones e impresas con el logo nuevo de la empresa y con las especificaciones que anteriormente se tenían que lotificar manualmente. Con esta nueva caja se optimiza tiempo (horas-hombre) y evitan errores humanos en las especificaciones escritas.

A continuación se mencionan los materiales que son requeridos para el proceso de limpieza y uso personal previamente aceptados y liberados por la **Gerencia de Control de Calidad**. (Ver tabla 6)

TABLA 6. Materiales indirectos

MATERIAL INDIRECTO	ESPECIFICACIONES	PROVEEDOR SUGERIDO
<ul style="list-style-type: none"> • Gasa estéril • Agua grado inyectable estéril 	<p>Tramos de 80 x 80 cm. Estériles en bolsa grado médico</p>	<p>Laboratorio de Lavado y Esterilización, Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol- benzal 1:1 • Sanitizante cloron 25 ppm • Sanitizante desfan 1500 ppm • Alcohol etílico 96° • Acido clorhídrico 	<p>Esterilizado por filtración</p>	<p>Laboratorio de Producción de Medios de cultivo del Instituto Nacional de Virología</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Benzal • Guante estéril para cirujano • Gorro desechable • Cubre bocas desechables • Extran líquido neutro • Jabón antibacterial • Tinta para sellos de goma • Fibra Blanca • Fibra verde • Frasco Pet de 60 ml. estéril 	<p>Conforme al manual de Especificaciones para materiales de envase, etiquetado y acondicionado del Instituto Nacional de Virología.</p>	<p>Proveedores Calificados</p>

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004
Manual de especificaciones para material de envase, etiquetado y acondicionamiento del Instituto Nacional de Virología. 2005.
Manual de Procedimientos Normalizados de Operación del Laboratorio de Producción de Medios de Cultivo.

3.2 Equipo

Los equipos e instrumentos utilizados deben estar calibrados y calificados por la **Gerencia de Validación** de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad. (17,21,26,27) (Ver tabla 7)

TABLA 7. Equipo

DESCRIPCIÓN	MARCA	MODELO	CAPACIDAD	EQUIPOS
Tanque mezclador con agitador y control de temperatura	POLINOX INOXIDABLE T-316	---	750 L	
Maquina llenadora IMA SL-50	IMA	SL50	12,000+/-2,000 GOT./H	
Maquina impresora	DOMINO	CODEBOX 2 AUTO	12,000+/-2,000 GOT/H	
Manejadora de aire área PF/A	---	---	20 cambios/H	

FORMULACIÓN, LLENADO Y ACONDICIONAMIENTO DE VACUNAS VIRALES EN LA PLANTA DE PROCESOS FINALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE VIROLOGIA

DESCRIPCIÓN	MARCA	MODELO	CAPACIDAD	EQUIPOS
Modulo flujo laminar vertical	VECCO	---	---	
Cámara refrigeradora	GILVERT	A-300	305 m ³	
Cámara congeladora	FRIGUS	---	48.4 m ³	
Bomba presión- vació	GENERAL ELECTRIC	---	---	
Bomba peristáltica	WATSON MARLOW	701 U/R	1HP	

Características obtenidas de los proveedores.

3.3 Instalaciones

Las áreas donde se llevan a cabo los procesos de formulación, mezcla y llenado de Vacuna Antipoliomielítica deben ser asépticas para prevenir la contaminación y asegurar la esterilidad del producto.

(2,14,17,21) (Ver figura 11)

El área de acondicionamiento debe mantenerse siempre limpia y en orden. Las cámaras refrigeradoras y congeladoras donde se almacena el granel, el producto en proceso y el producto terminado deben conservarse limpias, en orden y en condiciones óptimas de funcionamiento. (Ver figura 10 y tablas 8 y 9)

DIAGRAMA GENERAL DE LAS INSTALACIONES DE UNA ÁREA DE PROCESOS FINALES PARA VACUNAS ORALES

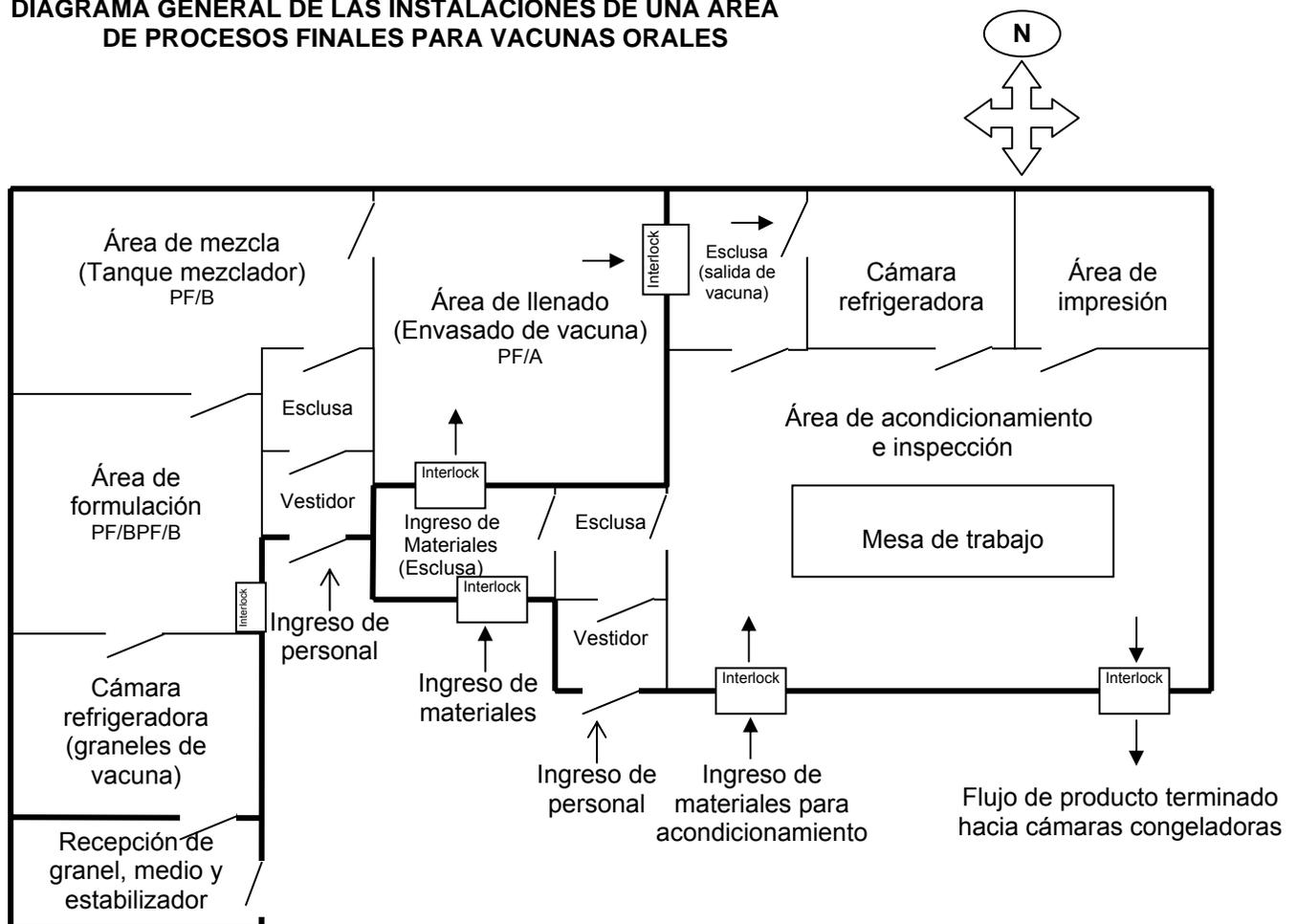


Figura 10. Diagrama general de las instalaciones de una Área de Procesos Finales para Vacunas Orales.

TABLA 8. Especificaciones de áreas.

AREA	ACABADO	CLASE DE AIRE	CAMBIOS POR HORA	BIOCARGA (1)	HUMEDAD RELATIVA	TEMPERATURA	PRESIÓN DIFERENCIAL	VESTIMENTA
Formulación y mezcla de Vacuna Antipoliomielítica*	Sanitario con pintura epóxica	1,000	20	a) ≤ 50 UFC/m ³ b) ≤ 5 UFC/25m ³ c) ≤ 5 UFC/placa d) ≤ 150 UFC/m ³	30 – 60 %	18 – 23 °C	No menos de 0.05cm. de columna de agua	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre-bocas, cubre-zapatos, guantes y goggles
Esclusa – vestidor	Sanitario con pintura epóxica	10,000	20	a) ≤ 50 UFC/m ³ b) ≤ 5 UFC/25m ³ c) ≤ 5 UFC/placa	30 – 60 %	18 – 23 °C	No menos de 0.05cm. de columna de agua	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre-bocas, cubre-zapatos, guantes
Llenado de Vacuna Antipoliomielítica*	Sanitario con pintura epóxica	1,000	20	a) ≤ 50 UFC/m ³ b) ≤ 5 UFC/25m ³ c) ≤ 5 UFC/placa d) ≤ 150 UFC/m ³	30 – 60 %	18 – 23 °C	No menos de 0.05cm. de columna de agua	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre-bocas, cubre-zapatos, guantes y goggles
Esclusa – vestidor	Sanitario con pintura epóxica	10.000	20	a) ≤ 50 UFC/m ³ b) ≤ 5 UFC/25m ³ c) ≤ 5 UFC/placa	30 – 60 %	18 – 23 °C	No menos de 0.05cm. de columna de agua	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre-bocas, cubre-zapatos, guantes.
Acondicionamiento	Sanitario con pintura epóxica	100,000	N/A	N/A	30 – 60 %	18 – 23 °C	N/A	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto
Vestidor general	Sanitario con pintura epóxica	100,000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto
Esclusa materiales	Sanitario con pintura epóxica	100,000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(1) Biocarga (Hongos) -cero
(Bacterias) -a) Muestreador centrifugo. Condiciones estáticas.
b) Placas de contacto.
c) Exposición de placas.
d) Muestreador centrifugo. Condiciones dinámicas.

* Nota: Los módulos de flujo laminar laminares presentes en las áreas de formulación y llenado deben ser evaluados y clasificados como clase 100 (17).

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaria de Salud. México 2004. (7)
NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. (17)



FIGURA 11. Área aséptica con acabado sanitario

TABLA 9. Flujo del proceso para Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral

OPERACIÓN	ÁREA	EQUIPO	CURSOS DE CAPACITACIÓN	PERSONAL
Limpieza y sanitización de áreas asépticas	PF/A PF/B	-----	Operaciones técnicas en producción aséptica	Técnicos
Descongelar gránulos	Acondicionamiento	Cámara refrigeradora Cámara congeladora	Buenas prácticas de manufactura.	Técnicos Jefe de laboratorio
Pre-esterilizar Tanque Mezclador	PF/B	Tanque mezclador	Operación del Tanque mezclador Esterilización Buenas prácticas de manufactura.	Técnicos Químicos
Esterilizar Tanque Mezclador	PF/B	Tanque Mezclador	Operación del Tanque Mezclador Esterilización Buenas prácticas de manufactura.	Técnicos Jefe de laboratorio
Formulación y mezcla de VPO	PF/BPF/B	Tanque Mezclador	Operación del Tanque Mezclador Productos estériles Buenas prácticas de manufactura.	Técnicos Químicos Jefe de laboratorio
Llenado o dosificación de la Vacuna	PF/A	Tanque Mezclador Llenadora IMA SL 50	Operación de Llenadora IMA Productos estériles Buenas prácticas de manufactura	Técnicos Químicos Jefe de laboratorio
Impresión de lote y fecha de Caducidad	Acondicionamiento	Impresora Domino	Operación de Impresora Domino Buenas prácticas de manufactura.	Técnicos Químicos Jefe de laboratorio
Revisión visual y empaque de Vacuna	Acondicionamiento	-----	Buenas prácticas de manufactura	Técnicos Químicos Jefe de laboratorio
Almacenamiento de producto terminado.	Acondicionamiento	Cámaras Congeladoras	Red fría Buenas prácticas de manufactura	Técnicos
Entrega de producto terminado.	-----	Cámaras congeladoras Camiones térmicos.	Red fría Buenas prácticas de manufactura	Técnicos Jefe de laboratorio

PF/A: Área de llenado de la Planta de Procesos Finales

PF/B: Área de mezcla de la Planta de Procesos Finales

PF/BPF/B: Área de formulación de la Planta de Procesos Finales

CAPITULO 4

EL DEPARTAMENTO DE PROCESOS FINALES

4.1 ANTECEDENTES

La vacunación es hoy en día una actividad de suma importancia así como esencial y necesaria en el mantenimiento de la salud de las poblaciones, la prevención de las enfermedades infecciosas y es un factor de mejoramiento de la calidad de vida en general.

Los avances científicos y tecnológicos para el mejoramiento en la elaboración y estabilidad de vacunas, han dado lugar a cambios en la tecnología de su producción y en las técnicas utilizadas para controlar cada producto. Por otro lado, el desarrollo de las vacunas ha tenido cambios importantes en sus procesos de producción y control con el fin de disminuir los riesgos de complicaciones asociadas a la vacuna. (7,35)

Algunos de ellos son:

- Control más estricto y adecuado de las diferentes etapas de los procesos con el fin de evitar la contaminación biológica o inorgánica.
- Introducción de pruebas de seguridad más estrictas de los biológicos que disminuyen los riesgos de complicaciones.
- Seguimiento adecuado de la cadena fría hasta su destinatario.
- Utilización de estabilizadores más efectivos que permitan que el biológico mantenga sus características inmunizantes.

El **Departamento de Procesos Finales** del Instituto Nacional de Virología es el responsable de formular, llenar y acondicionar las vacunas hasta obtenerlas en su presentación final de acuerdo a las normas de calidad nacional e internacionales vigentes (ver figura 12).

El sistema de control de calidad, en el caso de las vacunas, debe llevarse a cabo en todas las etapas de la producción, así como desde la salida de la fábrica hasta la entrega al lugar/país destino. También en el seguimiento de la cadena fría (red fría) hasta llegar al beneficiario final y cada etapa es responsable de diferentes instancias. (7, 17,26) (Ver figura 12)

Las vacunas son productos biológicos que son sustancias complejas de composición variable cuya elaboración utiliza procedimientos industriales o de laboratorio con organismos vivos (animales, virus, hongos, bacterias, etc), por lo que para su preparación se requiere de cuidados extremos en su selección, así como en sus procesos de fabricación hasta la estandarización del producto final terminado. (3,9,37)

Los productos biológicos son de gran importancia en diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, y puesto que presentan actividad biológica, para su control se requiere de métodos físicos, químicos y biológicos, ya que debe cuidarse cualquier detalle para evitar problemas mayores.

A continuación se muestra el organigrama general de la Empresa **BIRMEX** con el fin de ubicar la planta de procesos finales del Instituto Nacional de Virología.

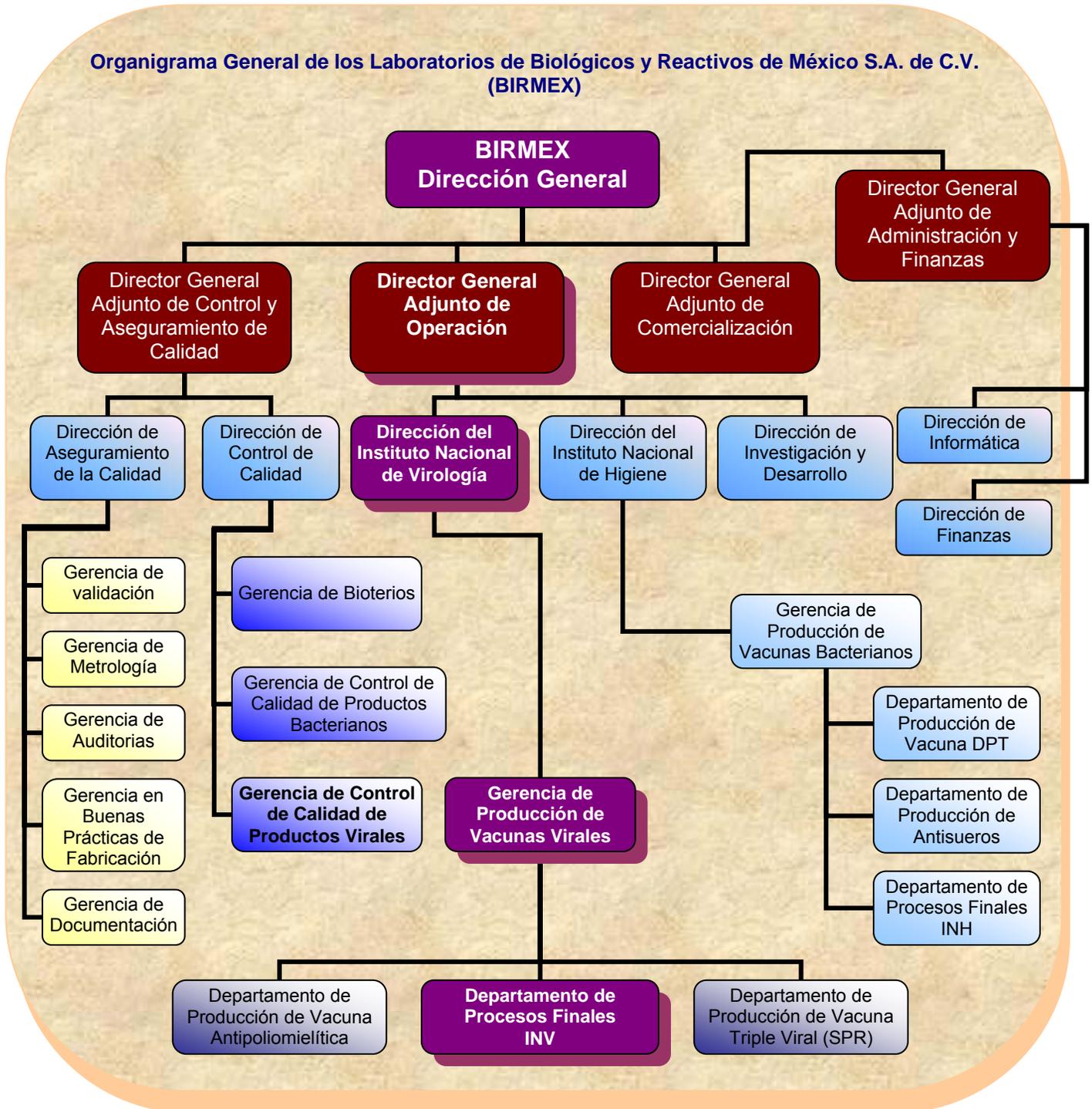


DIAGRAMA DE FLUJO DE PRODUCCIÓN DE LA VPO ORAL EN DEPARTAMENTO DE PROCESOS FINALES

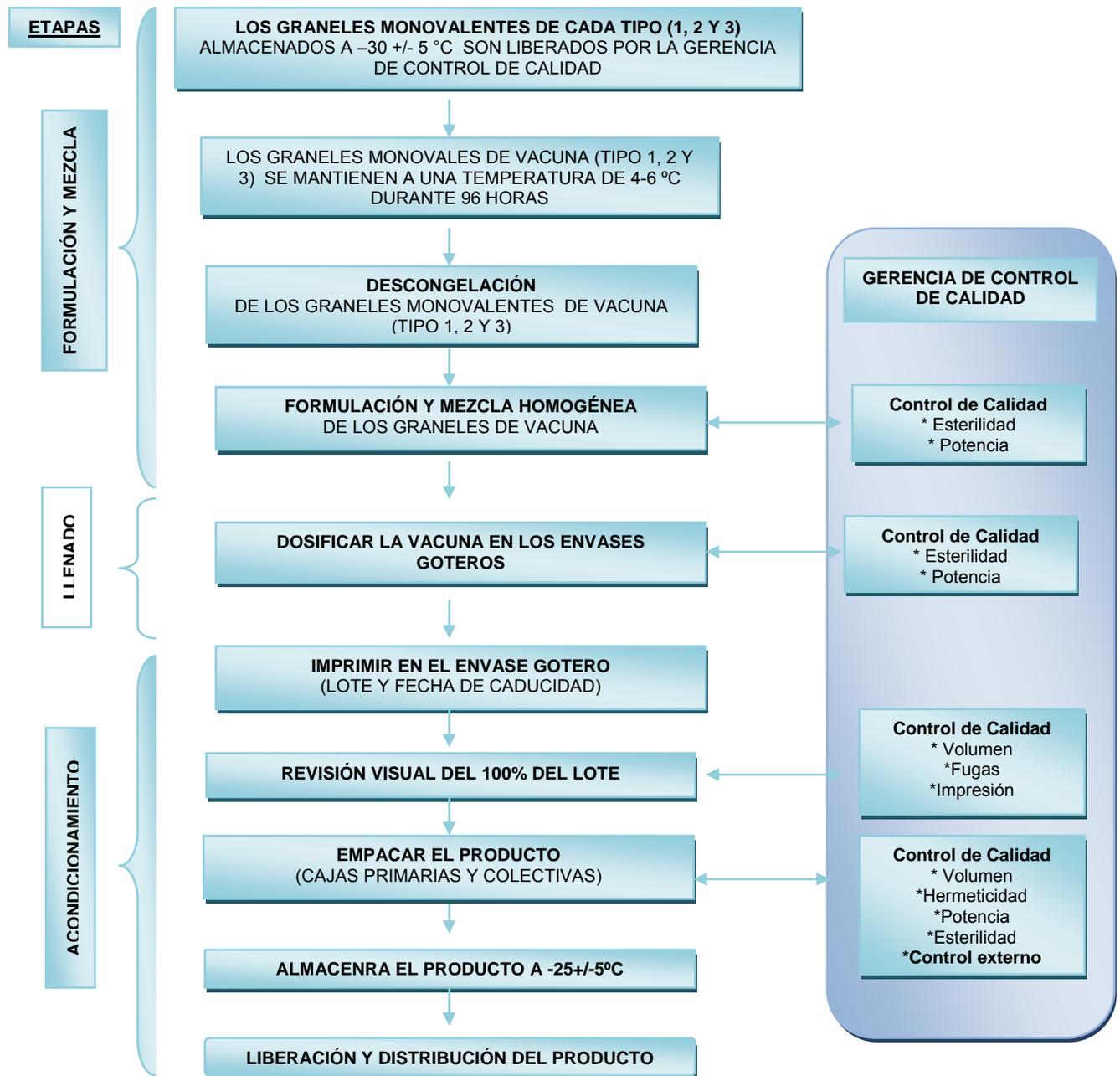


FIGURA 12. DIAGRAMA DE LA PRODUCCIÓN DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA ORAL (VPO)

4.2 ETAPAS DE LA PRODUCCIÓN DENTRO DEL DEPARTAMENTO DE PROCESOS FINALES

4.2.1. Formulación: La formulación consiste en la *dosificación* de los Graneles de Poliovirus tipo 1, 2 y 3, el Estabilizador y el Diluyente (Earle) así como su *mezcla* de ellos en el tanque mezclador. Esta etapa se lleva a cabo en una área aséptica clase 1,000 y dentro de gabinetes de flujo laminar clase 100. Ver figura 12.

Para la **dosificación** de la Vacuna Antipoliomielítica se realizan cálculos matemáticos que depende de la concentración viral (título o potencia) de los distintos graneles monovalentes y del número de dosis que requiera la Gerencia de Producción.

La vacuna VPO debe contener por lo menos:

POLIOVIRUS	ESPECIFICACIÓN
Tipo 1	$10^{6.00}$ DICC ₅₀ /dosis = 1,000,000 DICC ₅₀ /0.1mL
Tipo 2	$10^{5.00}$ DICC ₅₀ / dosis = 100,000 DICC ₅₀ /0.1mL
Tipo 3	$10^{5.78}$ DICC ₅₀ / dosis = 600,000 DICC ₅₀ /0.1mL

A continuación se da un ejemplo de los cálculos necesarios para la formulación de vacuna VPO.

EJEMPLO:

Granel monovalente tipo 1

Título = $10^{8.6}$ DICC₅₀/mL

Se requiere a $10^{6.0}$ DICC₅₀/0.1mL = $10^{7.0}$ DICC₅₀/mL

Por lo tanto: $10^{8.6} / 10^{7.0} = 10^{1.6} = 40$
(dilución 1:40)

Granel monovalente tipo 2

Título = $10^{8.0}$ DICC₅₀/mL

Se requiere a $10^{5.0}$ DICC₅₀/0.1mL = $10^{6.0}$ DICC₅₀/mL

Por lo tanto: $10^{8.0} / 10^{6.0} = 10^{2.0} = 100$
(dilución 1:100)

Granel monovalente tipo 3

Título = $10^{8.3}$ DICC₅₀/mL

Se requiere a $10^{5.78}$ DICC₅₀/0.1mL = $10^{6.78}$ DICC₅₀/mL

Por lo tanto: $10^{8.3} / 10^{6.78} = 10^{1.52} = 33$
(dilución 1:33)

Si se preparan 5 millones de dosis y cada dosis tiene 0.1mL, por lo tanto se requiere 500 litros de producto mezclado:

Granel monovalente tipo 1

Factor de dilución = 40

1 L de granel + 39 L de diluyente = 40 L totales

X + ----- = 500 L Finales

Por lo que $X = (500L \times 1L) / 40L = 12.5L$ de granel tipo 1 se necesitan para formular 500L de vacuna

Granel monovalente tipo 2

Factor de dilución = 100

1 L de granel + 99 L de diluyente = 100 L totales

X + ----- = 500 L Finales

Por lo que $X = (500L \times 1L) / 100L = 5.0L$ de granel tipo 2 se necesitan para formular 500L de vacuna

Granel monovalente tipo 3

Factor de dilución = 33

1 L de granel + 32 L de diluyente = 33 L totales

X + ----- = 500 L Finales

Por lo que $X = (500L \times 1L) / 33 L = 15.15L$ de granel tipo 3 se necesitan para formular 500L de vacuna.

Por lo tanto, para formular 500 L de Vacuna Trivalente (5 millones de dosis), es necesario:

- ✓ 12.5 L de granel monovalente tipo 1
- ✓ 5.0 L de granel monovalente tipo 2
- ✓ 15.15 L de granel monovalente tipo 3
- ✓ 467.35 L de estabilizador y Earle



GRANELES MONOVALENTES DE TIPO 1, 2 Y 3



DOSIFICACION DE GRANEL BAJO FLUJO LAMINAR



ESTABILIZADOR POLIO 2X Y EL DILUYENTE (EARLE 2X)



DOSIFICACION DE ESTABILIZADOR Y EL DILUYENTE BAJO FLUJO LAMINAR

FIGURA 12. FORMULACION DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELITICA

Posteriormente se lleva acabo la **mezcla** de los gráneles, estabilizador y el diluyente (Earle) en el tanque mezclador.

Esto se realiza utilizando garrafones de vidrio estériles de cuarenta y cinco litros conectados por medio de un peine o multiconector a una manguera, la cual con ayuda de una bomba peristáltica, pasa el contenido de los garrafones al tanque mezclador, llevándose a cabo la mezcla de los gráneles, estabilizador y el diluyente (Earle). Ver figura 13.

Este tanque es de acero inoxidable con una capacidad de 750 litros, acabado espejo, propelas y agitador en su interior, con un control de temperatura de la chaqueta, ya sea para esterilizarlo o mantenerlo en enfriamiento según sea el procedimiento.



DOSIFICACION A LOS GARRAFONES DE VIDRIO ESTERILIZADOS



TANQUE MEZCLADOR DE ACERO INOXIDABLE



INTERIOR DEL TANQUE MEZCLADOR



MEZCLA DE GRANEL TIPO 1,2 Y 3, EL ESTABILIZADOR Y EL DILUYENTE (EARLE)

FIGURA 13. MEZCLA DE LOS GRÁNELES, ESTABILIZADOR Y EL DILUYENTE (EARLE2X) EN EL TANQUE MEZCLADOR.

4.2.2. Llenado: En esta etapa se realiza el **envasado** de la Vacuna Antipoliomielítica Oral en el envase-gotero grado medico. Esta actividad se efectúa en área aséptica con ayuda de la máquina llenadora IMA SL-50 que tiene módulos de flujo laminares absolutos clase 100.

La máquina cuenta con un panel de control en el cual se realizan las acciones de paro y arranque, dosificación de gotero y de vacuna, problemas en la máquina por obstrucción y el conteo de goteros que salen por la banda transportadora. (Ver figura 14)



FILTROS ABSOLUTOS
(MÓDULOS DE AIRE)



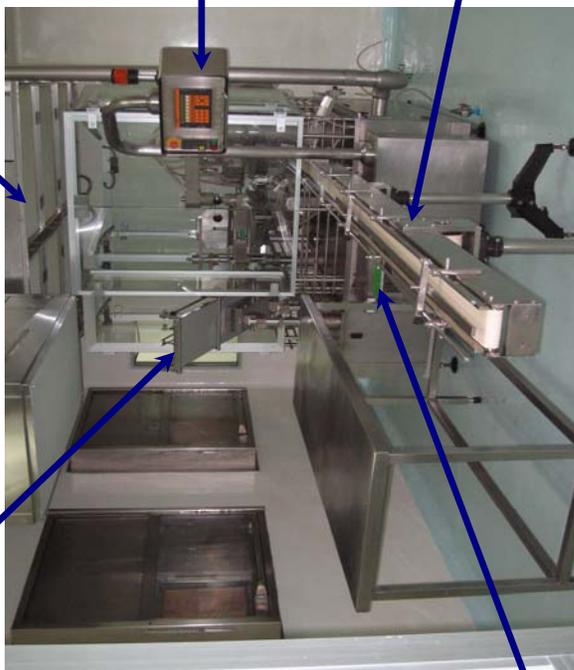
PANEL DE CONTROL



BANDA TRASPORTADORA



ENVASE-GOTERO EN BOLSAS Y CON
GUIAS PARA SU DOSIFICACION



MAQUINA LLENADORA IMA SL-50



RAMPA DOSIFICADORA DE
ENVASE -GOTERO



PANEL DE TEMPERATURAS

FIGURA 14. PRINCIPALES PARTES DE LA MAQUINA LLENADORA IMA SL-50

Tienen una rampa dosificadora para el envase-gotero, un panel de temperaturas que regulan el calor de las placas de calentamiento por medio de termopares, (ver figura 15), y banda transportadora.

También cuenta con un tanque pulmón al que se le conecta un filtro Durapore de 0.22 µm el cual su función es filtrar y retener cualquier partícula no viable que se encuentre en la vacuna.

El área crítica del llenado se encuentra precisamente en el momento de la dosificación de vacuna al envase-gotero por medio de unas jeringas dentro de la máquina, esta parte se encuentra aislada por cristal y tiene filtros absolutos en la parte superior (módulos de flujo laminar). Ver figura 14

En la rampa dosificadora se introduce el envase-gotero de forma dual, por tanto se deslizan dos tiras de cinco envases-gotero pasando por el carrusel de la justa el cual voltea al envase-gotero para que pase a las pinzas del cabezal y las jeringas dosifiquen la vacuna. Este cabezal gira con el envase-gotero con vacuna, hasta llegar a donde se encuentran las placas de calentamiento para que funda la parte abierta del gotero y lo selle asépticamente.

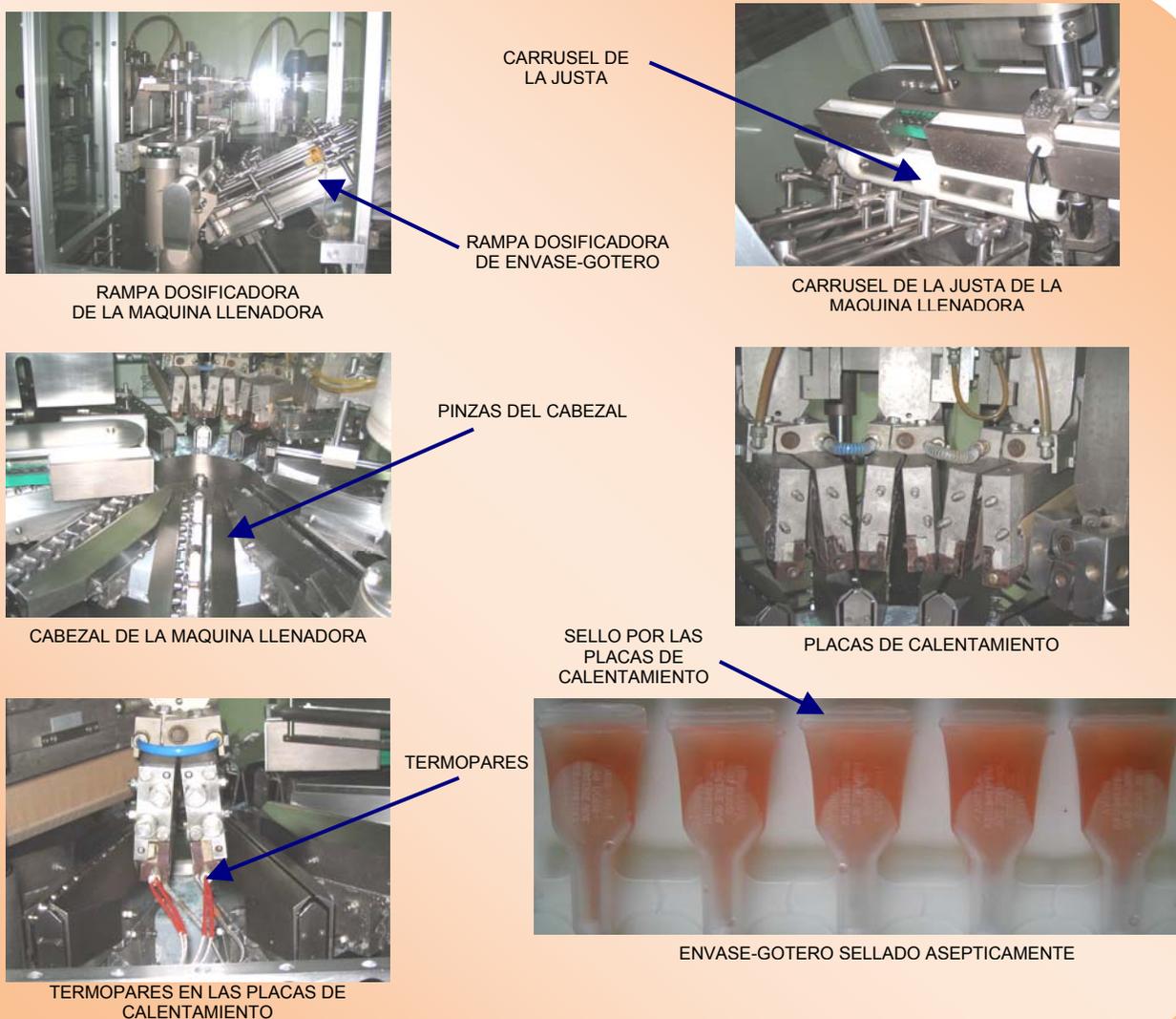


FIGURA15. RAMPA, CARRUSEL Y PLACAS DE CALENTAMIENTO

Después de sellado el gotero, una pinza en forma de brazo deposita las dos tiras de cinco envases-goteros en la banda transportadora la cual es recolectada por personal del departamento de procesos finales en unas cajas de plástico y al llenarse se sacan por el transfer de salida. Ver figura 16.



ENVASADO DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA TIPO ORAL



RECOLECCIÓN DE VACUNA



VACUNA RECOLECTADA EN CAJAS

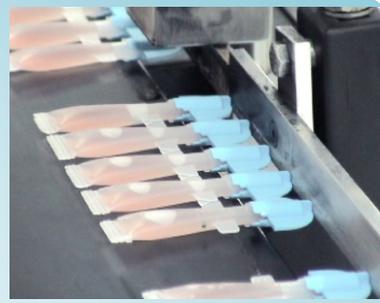
FIGURA 16. AREA DE LLENADO DE VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA

4.2.3. Acondicionamiento: Esta etapa se realiza en áreas limpias clase 100,000 e incluye su **impresión**, **revisión visual** y **empaqué** en caja blanca de ocho tiras de cinco goteros, y en caja colectiva de treinta y dos cajas blancas.

La caja con vacuna que sale del área de llenado se identifica para posteriormente imprimir en cada gotero el número de lote y caducidad con ayuda de la máquina Domino. Ver figura 17.



IMPRESIÓN DE LOTE Y CADUCIDAD DE LA VACUNA



IMPRESIÓN EN LA MAQUINA DOMINO



LOTE: VeT 34 A
CAD: 12 JUL 08

FIGURA 17.IMPRESION DE VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA TRIVALENTE ORAL TIPO SABIN

Al término de esta actividad se lleva a cabo la revisión visual al 100% del lote de vacuna verificando que no existan fugas de sello o membrana, el volumen sea correcto, la impresión sea legible, y que no estén alcalinas y partículas suspendidas, su presentación debe de ser de tiras de cinco goteros. Ver figura 18.

Se debe mencionar que se contabiliza la merma obtenida por separado, esto es en bolsas recolectoras de RPBI autoclaveables para después ser cerradas al 80% de su capacidad y depositadas en un contenedor para ser llevadas a destrucción en autoclaves. Las cantidades obtenidas de merma se documentan en el reporte final de producción.



REVISION VISUAL DE VACUNA



PRESENTACION DE LA VACUNA VPO CON CUARENTA GOTEROS



ETAPA DE EMPAQUE EN CAJA BLANCA CON 40 TIRAS DE GOTERODE LA VACUNA VPO

FIGURA 18. REVISION VISUAL DE VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA TRIVALENTE TIPO ORAL

Por último se empaqa la vacuna en caja blanca previamente identificada con número de lote y fecha de caducidad, con cuarenta goteros e instructivo; para después llenar la caja colectiva con treinta y dos cajas blancas, obteniendo un total de mil doscientos ochenta goteros y cada gotero con veinte dosis.

Las cajas colectivas se almacenan en cámaras congeladoras (ver figura 19) para que posteriormente se entreguen a la dirección General adjunta de Administración y Finanzas y/o a quién la Dirección del Instituto y el Responsable Sanitario lo autorice, el producto terminado y liberado.

El Departamento de Procesos Finales es responsable de almacenar y controlar el uso de los graneles de Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral (VPO), el producto intermedio y el producto final o terminado en las cámaras refrigeradoras y/o congeladoras del mismo.



GRANEL DE VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA EN CÁMARA CONGELADORA



CÁMARA CONGELADORA



VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA ALMACENADA EN CÁMARA CONGELADORA

FIGURA 19. ALMACENAMIENTO DE GRANELES Y PRODUCTO TERMINADO

4.3 ACTIVIDADES ESPECÍFICAS

1. Solicitar y recibir del Laboratorio de Medios de Cultivo, las soluciones que se utilizan para la mezcla de los graneles de la Vacuna VPO.
2. Solicitar y recibir del Almacén general del Instituto Nacional de Virología (INV), los materiales necesarios para el acondicionamiento de las Vacunas.
3. Recibir, almacenar y controlar el uso de los graneles tipos 1, 2 y 3 de Vacuna Antipoliomielítica, necesarios para formular, mezclar y envasar Vacuna Trivalente, provenientes del Departamento de producción de esta Vacuna.
4. Entregar y recibir la ropa blanca (uniformes) de la sección de lavandería del INV.
5. Doblar uniformes y preparar los equipos de ropa para área aséptica que se utiliza en el Departamento.
6. Solicitar al Laboratorio de Lavado y Esterilización la preparación y esterilización de todos los materiales y equipos de ropa que se requieran en el Departamento.
7. Registrar las temperaturas de las cámaras refrigeradoras y congeladoras del Departamento y reportar cualquier desviación a la Gerencia de Mantenimiento.
8. Registrar la presión diferencial de las áreas asépticas PF/A (área de llenado) y PF/B (área de formulación).
9. Cambiar prefiltros y filtros absolutos de los módulos de aire y módulos de flujo laminar de las áreas asépticas del Departamento.

10. Lavar las áreas asépticas PF/A (área de llenado) y PF/B (área de formulación), así como las áreas limpias donde se trabaja el acondicionamiento de la vacuna incluyendo las trampas de entrada y salida de equipos y/o materiales.
11. Lavar el Tanque Mezclador (mezclador) del área aséptica PF/B (área de formulación).
12. Sanitizar las áreas asépticas PF/A (área de llenado) y PF/B (área de formulación) y solicitar al Departamento de Control en Procesos la evaluación de éstas.
13. Formular y mezclar la Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral (VPO). Las actividades específicas en este proceso son:
 - ✓ Auxiliar el movimiento de materiales utilizados en el área aséptica desde las esclusas correspondientes.
 - ✓ Preesterilizar el Tanque Mezclador
 - ✓ Esterilizar el Tanque Mezclador
 - ✓ Descongelar los gránulos correspondientes.
 - ✓ Formular y mezclar los componentes de Vacuna.
 - ✓ Post-esterilizar el Tanque Mezclador después de haber concluido el proceso de envasado de la Vacuna.
 - ✓ Lavar el Tanque Mezclador después de su post-esterilización.
14. Envasar o dosificar la vacuna VPO en su envase primario (envase-gotero grado médico de plástico depresible) con la máquina llenadora IMA SL-50. Las actividades específicas son:
 - ✓ Lavar el depósito de agua de enfriamiento a la máquina llenadora IMA SL-50.
 - ✓ Auxiliar el movimiento de materiales utilizados en el área aséptica desde las esclusas correspondientes.
 - ✓ Medir, registrar y graficar los volúmenes de llenado.
 - ✓ Realizar el manejo y alimentación de la máquina llenadora IMA SL-50
15. Acondicionar la vacuna VPO. Las actividades son:
 - ✓ Limpiar la máquina impresora DOMINO.
 - ✓ Imprimir el número de lote y fecha de caducidad en el envase gotero de la Vacuna Antipoliomielítica con la máquina impresora DOMINO.
 - ✓ Imprimir el número de lote y fecha de caducidad en las cajas prefabricadas para la Vacuna Antipoliomielítica.
 - ✓ Realizar la revisión visual al 100% de la producción de la Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral (VPO) envasada con respecto a los lineamientos establecidos por los PNO's de la empresa. En la revisión visual, se verifica: volumen, alcalinidad, fuga de membrana, fuga de sello y partículas suspendidas. Su presentación debe ser de tiras de cinco goteros.

- ✓ Empacar los envases-gotero de Vacuna Antipoliomielítica con cuarenta goteros con el número de lote y fecha de caducidad en las cajas pre-fabricadas para la vacuna y adicionar instructivo.
 - ✓ Empacar las cajas de Vacuna Antipoliomielítica en cajas colectivas para su presentación final.
16. Almacenar el producto en proceso y el producto terminado en las cámaras refrigeradoras o congeladoras.
17. Programar y realizar la limpieza en las cámaras refrigeradoras y congeladoras.
18. Entregar el producto terminado ya liberado, a la Dirección General Adjunta de Administración y Finanzas y/o a la persona que autorice la Dirección y el Responsable Sanitario del Instituto.

4.4 ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

El producto terminado debe cumplir con las especificaciones de calidad establecidas. (ver tabla 10)

TABLA 10. Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral

PRUEBA REALIZADA	ESPECIFICACIONES
Esterilidad	Satisfactoria. Ausencia de microorganismos extraños.
Degradación acelerada	No debe perder más de 0.5 log cuando se calienta a 37°C durante 48 horas.
Identidad	Positiva por Seroneutralización
Hermeticidad	Satisfactoria
pH	5 – 7
Volumen	2.0 – 2.4 ml.
Cada dosis de 0.1 ml. Contiene:	
Poliovirus tipo 1	$10^{6.0}$ DICC ₅₀
Poliovirus tipo 2	$10^{5.0}$ DICC ₅₀
Poliovirus tipo 3	$10^{5.78}$ DICC ₅₀

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004. (7)

4.5 CONDICIONES DE ALMACENAJE DE VACUNAS VIRALES

El producto terminado debe cumplir con las especificaciones de almacenaje en cámaras refrigeradoras previamente validadas de calidad establecidas. (Ver tabla 11)

TABLA 11. Condiciones de almacenaje de vacunas virales

PRODUCTO	ESPECIFICACIONES
Vacuna Antipoliomielítica Trivalente Oral	-20°C a -30°C
Vacuna Antisarampión	+2°C a +8°C
Vacuna Triple Viral	+2°C a +8°C

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª edición. Secretaría de Salud. México 2004. (7)

ANEXOS

5.1 LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

La limpieza y sanitización de áreas asépticas debe efectuarse preferentemente por el personal del Departamento de Procesos Finales que conozca los lineamientos de entrada y salida de dichas áreas, así como las normas, conducta del personal y medidas de seguridad que se deben llevar a cabo. (2,14)

La realización de la limpieza y sanitización de las áreas asépticas son actividades críticas, tanto desde el punto de vista de control de proceso como el de garantía de calidad del producto a elaborar, por ello es muy importante comprender claramente cómo desarrollar dichas actividades. (Ver tabla 12)

El proceso de limpieza tiene el objetivo de remover ó disminuir residuos de activo, excipientes, mezcla de ambos, detergentes o alguna otra sustancia que pueda crear un producto adulterado. La limpieza se define como el grado de aceptación de sustancias, partículas y microorganismos no deseables cuyo efecto sea adverso al producto o proceso. (5,14)

TABLA 12. Lista de agentes de limpieza y sanitizantes

❖ Agentes de limpieza

PRODUCTO	GÉNERO	ACTIVIDAD	SITIO DE ACCIÓN	DILUCIÓN
Ajax amonio	Amonio	Actúa sobre <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella typhi</i> .	Membrana citoplásmica	1 :200 con agua destilada
Extran	Detergente	Para limpiar utensilios de laboratorio (tensoactivo)	Membrana citoplásmica	1 :200 con agua destilada

Manual de Procedimientos Normalizados de Operación del Laboratorio de Producción de Medios de Cultivo.

Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios:art.33

❖ Sanitizantes

PRODUCTO	GÉNERO	ACTIVIDAD	SITIO DE ACCIÓN	DILUCIÓN
Alcohol-Benzal-Agua	Compuestos cuaternarios de amonio	Actúa sobre <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Membrana citoplásmica	7:1:2 con agua grado inyectable estéril
Desfan 100	Compuesto orgánico extraído de un cítrico	Actúa en el rompimiento de la pared celular en enlaces B 1-4, precipitación de proteínas, oxidación de protoplasma e inactivación enzimática, proporcionándoles un amplio espectro de acción.	Inactivación enzimática	1:10 con agua grado inyectable estéril
Cloron	Dihalógeno	Actúa sobre bacterias, levaduras, hongos, virus y algunos protozoarios. En contacto con el agua deja libres los halógenos descendiendo el pH de la misma. El bromo en solución actúa como un agente oxidante activo y aumenta el poder germicida residual del compuesto.	Pared celular	1:10 con agua grado inyectable estéril

Manual de Procedimientos Normalizados de Operación del Laboratorio de Producción de Medios de Cultivo.

Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios:art.33

Refiriéndose a la Nom-059 buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos se optimiza las medidas para garantizar una sanitización adecuada en equipos y procesos, así como aspectos de manufactura en el personal, equipo, aparatos, materiales y contenedores, productos para la limpieza y desinfección y las posibles fuentes potenciales de contaminación cruzada.

Por lo cual se cambiaron algunos **sanitizantes** como BGC por el Cloron y el Control por el Desfan el cual sus principales ventajas son su inocuidad y biodegradabilidad, ya que la mayoría de los productos tratados con desinfectantes químicos se han convertido en compuestos tóxicos y de alto riesgo para la salud humana; del mismo modo el ambiente sufre grandes y severos impactos al ser enfrentado ante productos sintéticamente creados y que no pueden ser incluidos como parte del ecosistema.



FIGURA 20. EXTRAN (DETERGENTE)

5.2 ECOLOGÍA

Con el objeto de disminuir los riesgos de trabajo y cumplir con la legislación en cuanto al manejo de los Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI), el Departamento de Procesos Finales cuenta con el instructivo para el manejo de los mismos y cumple con las actividades estipuladas en el PNO. (11, 16, 19,20)

5.3 ESPECIFICACIONES DE LOS RESIDUOS PATOLOGICOS BIOLOGICOS INFECCIOSOS (RPBI)

Inventario de emisiones y residuos peligrosos. (Ver tabla 13 y 14)

TABLA 13. Principales RPBI generados en el área de Procesos Finales

GRUPO I SANGRE	GRUPO II CEPAS Y CULTIVOS	GRUPO III PATOLÓGICOS	GRUPO IV NO ANATÓMICOS	GRUPO V PUNZO- CORTANTES
No se genera	-Cajas de Petri de plástico. -Merma de Vacuna -Envase-gotero con residuos de vacuna	No se genera	-Guantes -Cubreboca -Cubrepele -Gasas	-Frasco de vidrio con residuos de vacuna

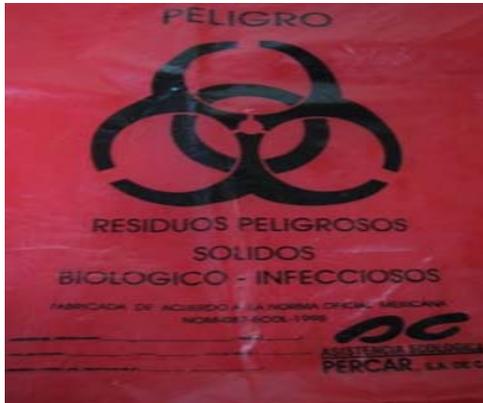
NOM-052-SEMARNAT-1993. Que establece las características de los residuos peligrosos (16)

TABLA 14. Disposición temporal y final de residuos peligrosos

RESIDUO SÓLIDO	ENVASE
Grupo I Grupo II Grupo IV	<u>Bolsa de plástico de color rojo</u> calibre mínimo de 200 micras con la leyenda "Peligro, Residuos Peligroso Biológico Infecciosos" y símbolo Universal de Riesgo biológico.
Grupo V	<u>Contenedores rígidos de color rojo</u> de polipropileno, resistentes a fracturas y pérdida del contenido al cierre, destruibles por métodos físico-químicos, esterilizable en autoclave, con una resistencia mínima de 10.5 Newton, libre de metales pesados y cloro.
Grupo III	<u>Bolsa de plástico de color amarillo</u> con tapa hermética etiquetadas con una leyenda que indique "Peligro, Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos" y marcadas con el símbolo Universal de Riesgo biológico.

NOM-052-SEMARNAT-1993. Que establece las características de los residuos peligrosos (16)

Las bolsas que contienen los residuos deben cerrarse cuando estén llenas al 80% de su capacidad, anudando o atando con tela adhesiva y colocarlas en el contenedor de color rojo que se encuentra en el área de almacenamiento temporal. Una vez que los contenedores para punzo-cortantes estén llenos a un 80% de capacidad deberán sellarse con cinta adhesiva o cuerda y llevarse a contenedor de color rojo ubicado en el almacén temporal. (Ver figura21)



SIMBOLO UNIVERSAL DE RIESGO BIOLÓGICO



BOLSA DE PLASTICO COLOR ROJO DE RIESGO BIOLÓGICO



CONTENEDORES PARA PUNZO-CORTANTES



CONTENEDORES PARA PUNZO-CORTANTES DE MAYOR CAPACIDAD

FIGURA 21. ENVASES PARA LA RECOLECCIÓN DE RPBI.

CONCLUSIONES

Los productos biológicos utilizados para la preservación de la salud de la población, son elaborados y procesados bajo normas estrictas de control de calidad, sin embargo, tanto las normas nacionales como internacionales cambian paralelamente con los avances tecnológicos a través del tiempo. Las normas que eran suficientes en el momento del desarrollo de un nuevo producto, se tornan pronto en anticuadas u obsoletas, por tal razón se exige invertir en la administración de la calidad total.

En el Instituto Nacional de Virología (INV) se producen vacunas virales a partir de líneas celulares y cepas atenuadas virales; el proceso requiere de condiciones y técnicas especiales en las que se utilizan entre otros insumos, medios de cultivos enriquecidos y reactivos especiales.

Debido a los cambios de las normas nacionales e internacionales se han optimizado varios procesos dentro del Instituto que son básicos para la calidad de la vacuna Antipoliomielítica, empezando por el cambio de la producción, actualmente se utiliza la línea celular **VERO** que disminuye en gran medida el costo de la vacuna e incrementa los niveles de producción.

Dentro del Departamento de Procesos Finales se optimizó el uso del **envase-gotero** debido a los múltiples defectos que originaron grandes pérdidas de la vacuna, el cual, fue reemplazado por el envase-gotero del Proveedor Lameplast.

Otra materia prima mejorada fue la **caja blanca** en que almacenan los goteros de la vacuna, ya que ahora es una caja pre-armada e impresa con el logo y especificaciones de la vacuna, además la caja tiene perforaciones laterales para una mejor recirculación del aire frío, por lo que se optimizó la preservación, el tiempo de empaqueo y su presentación.

Se realizaron cambios en el **instructivo**, lo que favoreció la presentación de la vacuna y la optimización de tiempo horas-hombre.

La **caja colectiva** se perfecciona utilizando un nuevo diseño que favorece primordialmente la congelación de la vacuna y por lo tanto su conservación. Su diseño también favorece la identificación fácil del producto.

También algunos **sanitizantes** fueron sustituidos debido a sus compuestos tóxicos y de alto riesgo para la salud humana. Los sanitizantes utilizados actualmente son inocuos y biodegradables, principales ventajas para nuestro ecosistema.

Por lo tanto, este trabajo realizado contribuye para la actualización del Manual Interno de la Planta de Procesos Finales del Instituto Nacional de Virología, así como documentar las optimizaciones logradas durante las diferentes etapas de formulación, mezcla, llenado y acondicionamiento de la Vacuna Antipoliomielítica Oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Type Culture Collection. **Catalogue of Cell Lines & Hibridomas**. 7th edition, ATCC, 1992. Páginas. 48, 150.
2. Center for Disease Control and Prevention. **Biosefty in Microbiological and Biomedical Laboratories**. 1993. CDC-NIH 3erd edition. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Government Printing Office Washington.
3. Cumming, H. **Virología, Cultivo de Tejidos**. 1ª edición. México 1975. Editorial El manual moderno.
4. **European Pharmacopoeia**. 5th edition. Published 15 June 2004. Volume 1 and 2
5. **Evaluación y Validación Sistemas Críticos en Áreas Asépticas**. Curso asociación farmacéutica politécnica.
6. **Farmacopea de los Estados Unidos de América**. USP-29, NF-24. Edición en español. 2006
7. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**. 8ª edición. Secretaria de Salud. México 2004.
8. Freshney R.I., **Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique**. 4ª edición. Editorial Wiley-Liss. USA. 2000. Páginas 4-6, 31, 127-134, 215-225.
9. Freshney, R.I. **Animal Cell Culture**. 2ª edición. Editorial the Practical Approach Series. 1992. 1-13, 95-101 pp.
10. Galazka, J. Milstien, M. Zaffran. **Thermostability of Vaccines**. WHO/GPV/98.07. GLOBAL PROGRAMME FOR VACCINES AND IMMUNIZATION. World Health Organization. 1998. This document is available on the Internet at: <http://www.who.ch/gpv-documents/>
11. Gerencia General de Biológicos y Reactivos. **Manual de Bioseguridad para el Personal Involucrado en la Producción y Control de Vacunas, Sueros Heterólogos y Reactivos Biológicos**. GGByR. México 1995.
12. **Good Laboratory Practice Training Manual**. UNDP/World Bank/WHO Special Programmed for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) 2000
13. **Instructivo para el manejo de RPBI en el área de Procesos Finales**. DIPREC 1999
14. **Módulos de Operación Técnicas en Procesos Asépticos**. Curso Pharmaceutical System
15. Murray, P., Resenthal, K.S. **Microbiología Médica**. 5a edición. Editorial Mosby. USA 2006
16. Norma Oficial Mexicana **NOM-052-ECOL-93**, que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los limites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de octubre de 1993.
17. Norma Oficial Mexicana **NOM-059-SSA1-1993**. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Dirección General de Insumos para la Salud. 31 de Julio de 1998.
18. Norma Oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-2005**. Estabilidad de medicamentos. Secretaria de Salud 1993.
19. Norma Oficial Mexicana **NOM-087-ECOL-1995**, que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica. 11 de julio de 1995.
20. Norma Oficial Mexicana **NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002**. Protección ambiental – salud, ambiental – residuos peligrosos biológicos infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo.
21. Norma Oficial Mexicana **NOM-164-SSA1-1998**. Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Secretaria de Salud. 2002

22. Organización Mundial de la Salud. **Manual de Bioseguridad en el Laboratorio**. 2da edición. OMS. Ginebra 1994.
23. Parker, R.C. **Métodos de Cultivo de los Tejidos y las Células**. 3ª edición. Madrid, España 1967. Editorial Atika, S.A. 55-64 pp.
24. PNOE0101. **Procedimiento Normalizado de Operación. Manejo Interno de RPBI**. Coordinación Ambiental. BIRMEX Oct. 2001.
25. PNOE1103. **Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Manuales de Funciones Técnicas**. Dirección de Aseguramiento de Calidad BIRMEX, Junio 2000.
26. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana **PROY-NOM-059-SSA1-2004**. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. 06 de octubre de 2005 (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
27. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana **PROY-NOM-164-SSA1-2005**. Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Mayo 2006
28. **Revista Panamericana de Salud Pública**. Print ISSN 1020-4989. vol. 4 n. 4 Washington Oct. 1998. http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891998001000001
29. Sistemas de calidad – Directrices para desarrollar manuales de calidad. **NMX-CC-018: 1996** IMNC ISO 10013:1995.
30. Sistemas de calidad – Modelo para el aseguramiento de la calidad en Inspección, instalación y servicio. **NMX-CC-004: 1995** IMNC ISO 9002: 1994
31. Walter Stuart. Microbiología. McGraw-Hill Interamericana. México 2000. 342-360, 410-412 pp.
32. World Health Organization. **Manual of Laboratory Methods. For Testing of Vaccines Used in the WHO Expanded Programme on Immunization**. WHO. Geneva 1992. Páginas. 47-56.
33. World Health Organization. **Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Vaccine (oral)**. WHO Technical Report Series, No. 904, 2002. 31-93 pp.
34. World Health Organization. **Requirements for Poliomyelitis Vaccine (oral)**. WHO Technical Report Series, No. 897, 2000. 61-66 pp.
35. World Health Organization. **Requirements for Poliomyelitis Vaccine (oral and inactivated)**. WHO Technical Report Series, No. 872, 1998. 11, 20-21, 69-74 pp.
36. World Health Organization. **Temperature Monitors for Vaccines and the Cold Chain**. DEPARTMENT OF VACCINES AND OTHER BIOLOGICALS. *Ordering code: WHO/V&B/99.15. Printed : July 1999* This document is available on the Internet at: <http://www.who.int/gpv-documents/>
37. www.birmex.gob.mx Página Oficial del Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México.
38. www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/boletin.htm Página de la Dirección General de Epidemiología del Secretaría de Salud de México.
39. www.hgm.salud.gob.mx/pdf/escena/poliomieliitis.pdf Página del Hospital General de México
40. www.immunize.org/vis/spopv-00.pdf Vacuna antipoliomielítica oral. Center for Disease Control and Prevention.
41. www.microbiologybytes.com/virology/Picornaviruses.html Página abalada por el CDC sobre infección de poliovirus.
42. www.polioeradication.org/ Página de la OMS sobre la erradicación de la Poliomielitís.

GLOSARIO

Acabado sanitario: Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

Acondicionamiento: A las operaciones por las que un producto en su envase primario tiene que pasar para transformarse en producto terminado.

Agente biológico: Preparación de microorganismos, sus metabolitos o derivados que se utilizan con fines terapéuticos o de investigación.

Antiséptico: Sustancia que destruye a los microorganismos o evita su existencia.

Área aséptica: Zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

Área limpia: Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Área: Cuarto o conjuntos de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

Atenuación: Procesos de debilitación de virus o microorganismos para que no causen daño.

Buenas Prácticas de Fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requerida para su uso.

Calibración: Al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calificación: Evaluación de las características de los elementos del proceso.

Células Vero: La línea de células Vero fue obtenida a partir de riñones normales de mono verde africano adulto (*Cercopithecus aethiops*), el 27 de marzo de 1962 por Y. Yasumura y Y. Kawakita en la Universidad de Chiba Japón. El 15 de junio de 1964 el Dr. B. Simuzu de la misma Universidad envió la línea celular en el pase 93 al Laboratorio de Virología Tropical (México), posteriormente fue cultivada* y conservada en el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y en el Instituto Nacional de Salud hasta el pase 97. La línea de células Vero ha sido empleada extensamente en pruebas en placa y en estudios de replicación de virus tales como SV-40, SV-5, Sarampión, Arbovirus, Reovirus, Rubeola, Adenovirus de simio y Poliovirus.

Cepa: Cultivo puro de microorganismos procedente de un aislamiento.

Contaminación cruzada: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otros procesos de fabricación.

Contaminación: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Cultivo celular: Conjunto de células desarrolladas “*in vitro*” en condiciones controladas de laboratorio. Se obtienen a partir de embriones tanto de animales como del hombre, o bien de órganos y tejidos del individuo adulto.

Desinfección: Destrucción de los microorganismos patógenos en todos los ambientes, materias o partes en que pueden ser nocivos, por los distintos medios mecánicos, físicos o químicos contrarios a su vida o desarrollo, con el fin de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades.

Desinfectante: Agente antimicrobiano usado para tratar objetos inanimados.

Detergente: Sustancia utilizada para la eliminación de polvo y partículas indeseables.

Efecto citopático: Alteración morfológica microscópicas de las células causadas por infecciones virales.

Envase primario: Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

Esclusa: Espacio cerrado con 2 o más puertas, las cuales comunican a cuartos limpios o asépticos, tiene como propósito controlar el flujo de aire entre ellos y es utilizado para el ingreso y egreso de personal y materiales.

Especificación: Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Esterilidad: Es el estado donde objetos, superficie o medio se encuentran libres de microorganismos viables.

Faboterápico: Es una molécula de origen animal, sintético o recombinante que neutraliza toxinas bacterianas y/o los componentes tóxicos del veneno de una o más especies de animales ponzoñosos.

Granel: Producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva y el cual sólo requiere ser empacado antes de convertirse en producto terminado.

Inmuno-prevenibles: Que previene la infección mediante la vacunación.

Inocuidad: Característica de un medicamento de poder usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables.

Insumos: Todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

Limpieza: Proceso cuyo objetivo es la remoción de sustancias y/o agentes extraños mediante el uso de diferentes mecanismos físicos y químicos. Su objetivo es prevenir contaminaciones cruzadas y contaminaciones microbianas.

Línea celular: Cultivos consistentes en un sólo tipo celular que pueden ser sometidos a pases continuos sin experimentar senescencia en condiciones de laboratorio.

Llenado: Dosificación de la vacuna en su envase primario. Proceso que se realiza en área aséptica.

Lote: Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Materia prima: Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

Material de acondicionamiento: Elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él.

Muestra biológica: Fracción de tejido o fluido corporal que se extrae de organismos vivos para su análisis, durante su diagnóstico o tratamiento.

Neurovirulencia: Se refiere a la capacidad del virus de causar daño al SNC a un grado que es clínicamente detectable.

Numero de lote: Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

Orden de acondicionamiento: Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

Partículas viables: Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

Potencia: Actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

Procedimiento de Acondicionamiento: Documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar un producto en su envase primario en producto terminado.

Procedimiento Normalizado de Operación: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Producto a granel: Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto terminado: Medicamento en su presentación final.

Relación de pase: Distribución de una suspensión celular sobre otras superficies, guardando una relación proporcional con respecto a la superficie de la cual proviene la suspensión.

Residuo peligroso biológico-infeccioso. El contiene bacterias, virus u otros microorganismos con capacidad de causar infección o que contiene o puede contener toxinas producidas por microorganismos que causan efectos nocivos a seres vivos y al ambiente.

Residuo peligroso: Todos aquellos residuos, en cualquier estado físico, que por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables o biológico-infecciosas, represente un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente.

Sanitización: Eliminación de partículas viables por medio de agentes especiales posterior a la actividad de limpieza.

Sanitizante: Sustancias solubles en agua, que sirve para eliminar células vegetativas de materiales y superficies de trabajo, reduciendo el número de microorganismos a niveles satisfactorios.

Sistemas críticos: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos (aire, vapor, agua, etc).

Subcultivo: Ampliación de poblaciones celulares por transferencia de una suspensión de células a un soporte de crecimiento.

Tratamiento de residuos peligrosos biológico-infecciosos: El método que elimina las características infecciosas de los residuos peligrosos biológico-infecciosos.

Vacuna: Las vacunas son preparaciones inmunogénicas inocuas, obtenidas a partir de agentes infecciosos o tóxicos, o bien partes de los mismos o productos de ellos que al ser inoculados a individuos inmunocompetentes inducen un estado específico de protección contra los efectos nocivos del agente de donde provienen o de alguno con el cual comparten antígenos, toxinas o mecanismos de toxigenicidad, previniendo la adquisición de enfermedades

Validación: Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.