



300627  
13  
203

**UNIVERSIDAD LA SALLE**

ESCUELA DE QUIMICA INCORPORADA A LA UNAM

**ESTUDIO DEL DESARROLLO DE UNA PLANTA PARA  
LA PRODUCCION DE HEMODERIVADOS**

TESIS PROFESIONAL  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
PRESENTA

ANNEL MA. GUADALUPE GUZMAN FRANCO  
DIRECTOR DE TESIS: ING. JORGE GARCIA ACEVEDO

MEXICO, D.F.  
1993

---

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

# Contenido

## Introducción

### Parte I JUSTIFICACION DEL ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

#### Capítulo I Biológicos y Hemoderivados en México

1.1	Importancia de los biológicos.....	6
1.2	México en el campo de los biológicos.....	8
1.3	Hemoderivados.....	12
1.3.1	Generalidades.....	12
1.3.2	Análisis y selección de la mejor alternativa para solucionar el problema de Hemoderivados en México.....	16
1.3.3	El Tratado de Libre Comercio y la Industria en México.....	20

### Parte II FORMULACION DE UN ESTUDIO DE PREINVERSION PARA LA PRODUCCION DE HEMODERIVADOS EN MEXICO

## Introducción

#### Capítulo II Proyecto

2.1	Descripción del proyecto.....	28
2.2	Objetivos de la planta.....	29
2.3	Productos.....	30
2.4	Localización de la planta.....	30
2.5	Estrategia de desarrollo.....	35
2.5.1	Aspectos Técnicos.....	38
2.6	Recursos Humanos.....	39
2.6.1	Organización.....	40
2.7	Ingeniería de proyecto.....	40
2.7.1	Area de procesos.....	40
2.7.2	Area de servicios.....	40

### Capítulo III Mercado

3.1	Mercado Mundial.....	42
3.1.1	Demanda Mundial y de Latinoamérica.....	42
3.1.2	Oferta Mundial.....	47
3.2	Mercado Nacional.....	55
3.2.1	Oferta Nacional.....	55
3.2.2	Demanda Nacional.....	62
3.3	Mercado Potencial.....	65
3.3.1	Mercado Nacional.....	65
3.3.2	Mercado Internacional.....	66
3.4	Precios.....	67
3.5	Estrategia de comercialización.....	68

### Capítulo IV Insumos y Materia Prima

4.1	Disponibilidad.....	71
4.2	Aspectos económicos de la captación de sangre para la obtención de plasma.....	79
4.2.1	Estructura del costo unitario de captación de sangre.....	82
4.3	Costo de otros reactivos.....	87
4.4	Materiales de acondicionamiento.....	87
4.5	Transporte, comercialización y recepción.....	88
4.6	Almacenes y manejo de materiales.....	90
4.6.1	Almacén de Materia Prima.....	90
4.6.2	Almacén de Productos Inflamables.....	98
4.6.3	Almacén de Material de Acondicionamiento.....	98B
4.6.4	Almacén de Producto Terminado.....	101
4.7	Requerimientos para la recolección de sangre.....	102
4.7.1	Equipo.....	103
4.7.2	Personal.....	103
4.7.3	Selección del donador.....	104
4.7.4	Procedimientos aplicables a donadores para hemaferesis.....	111
4.7.5	Resumen de pruebas a donadores para plasmaferesis.....	113

4.7.6	Práctica e inmunización de donadores de plasma para propósitos especiales.....	114
4.7.7	Recolección de sangre.....	118
4.8	Pruebas de control de calidad a sangre total.....	122
4.8.1	Esterilidad.....	122
4.8.2	Pruebas de Laboratorio.....	122
4.8.3	Pruebas para agentes infecciosos.....	123
4.9	Separación de plasma.....	124
4.9.1	Métodos de separación.....	124
4.9.2	Tiempo de separación.....	125
4.9.3	Tipos de plasma.....	125
4.10	Factor VIII Crioprecipitado.....	128
4.11	Etiquetado de los productos.....	130

## Capitulo V Proceso de Producción y Tecnología

5.1	Requerimientos para la manufactura de derivados de sangre humana.....	132
5.1.1	Edificios.....	132
5.1.2	Equipo.....	134
5.1.3	Provisión de servicios adicionales.....	140
5.1.4	Fraccionamiento de materias primas.....	142
5.1.5	Tratamiento con calor e incubación de productos sanguíneos.....	145
5.2	Tecnología.....	145
5.2.1	Descripción del proceso de producción de Albúmina.....	152
5.2.2	Descripción del proceso de producción de Inmunoglobulinas.....	161
5.3	Control de proceso.....	169
5.4	Pruebas de Control a Producto Final.....	169
5.4.1	Especificaciones de Albúmina Humana como producto terminado.....	171
5.4.2	Especificaciones de Inmunoglobulina Humana como producto terminado.....	172
5.5	Índice de cédulas de cuartos.....	174
5.6	Acondicionamiento.....	176
5.7	Almacenamiento y fecha de caducidad.....	178
5.8	Control de preparaciones de Factor VIII de coagulación.....	178

## Capítulo VI Factibilidad económica

Introducción.....	182
6.1 Inversión requerida.....	183
6.2 Financiamiento.....	190
6.3 Costo-Beneficio.....	191
6.4 Factores de éxito y riesgo.....	193
6.5 Anexos.....	194A
Conclusiones.....	195
Bibliografía.....	198



## **INTRODUCCION**

La sangre es un recurso preciado con un alto valor terapéutico que tradicionalmente ha sido usada en forma indiscriminada. La prescripción médica de sangre total es indispensable solo en un bajo porcentaje del número de transfusiones que se aplican.

La mayoría de los casos que presentan cuadros hemorrágicos severos, podrían atenderse utilizando únicamente el paquete globular que se obtiene como precipitado al centrifugar la sangre. El líquido viscoso que proviene de este procedimiento se denomina plasma y es rico en otros componentes, cada uno con un valor terapéutico específico, por lo que el desarrollo de las técnicas de fraccionamiento de plasma permite obtener substitutos de sangre fresca para la atención de estos padecimientos, y de este modo optimizar el uso racional de la sangre.

El avance tecnológico para el fraccionamiento de plasma ha creado las condiciones para la emergencia de una nueva industria: la de Hemoderivados. Al mismo tiempo, su evaluación tiende a apoyar la modernización de la práctica terapéutica.

El proyecto presentado en este documento, consiste en la construcción de una planta productora de hemoderivados, apoyándose en la tecnología utilizada y validada en México y otros países para su efecto.



El proyecto propuesto se origina como respuesta a una necesidad detectada por el Sector Salud: la oferta nacional no es suficiente para satisfacer la creciente demanda nacional, a la vez que responde a la necesidad de elevar la esperanza de vida de la población en general y mejorar sus condiciones de salud.

Esta empresa, tiene como misión el logro de la autosuficiencia nacional en materia de Hemoderivados, lo cual implica un beneficio para la sociedad en su conjunto, ya que permitirá disponer de fracciones de plasma, modernizando la hemoterapia y por tanto el nivel de atención a la salud; y por otra parte, racionalizando el uso de la sangre. Queda implícito el beneficio por generación de empleos, investigación y desarrollo de nuevos productos para contribuir al bienestar y seguridad nacional en salud pública del país dentro de un marco competitivo.

Las ramas básicas de actividad de ésta empresa son la producción, distribución, la investigación y el desarrollo.

La producción de Hemoderivados en el país significa fortalecer la seguridad nacional y elevar la calidad de servicios de salud, ya que puede atender de una manera programada y eficiente la demanda y contar con inventarios que permitan responder ante desastres naturales que se presenten inesperadamente.

Además, el uso de sangre total presenta un riesgo mucho más alto en cuanto a transmisión de infecciones, ya que no hay métodos para inactivar a los agentes infecciosos en la sangre, a diferencia de los derivados de plasma, en los cuales a través de procesos industrializados, se eliminan los agentes infecciosos.

Este proyecto es una solución moderna que permite el logro de la autosuficiencia mediante un modelo de vanguardia para resolver problemas de salud, al sumar esfuerzos de los Sectores Público y Privado y que en los momentos actuales mantiene su coherencia con el Plan Nacional de Desarrollo (1989-1994).

México en los cuatro últimos años ha sufrido un desabasto total en la producción de hemoderivados. Hasta 1987 era líder latinoamericano

en la producción de biológicos en general, entre los que se clasifican los hemoderivados; pero esto se ha visto perjudicado por la falta de infraestructura adecuada, para el desarrollo de estos productos.

Dentro de los biológicos, la mayor baja de producción la han sufrido los hemoderivados por la complejidad en la tecnología y controles del fraccionamiento del plasma; pero la demanda nacional es suficiente para generar rentabilidad del proyecto, y si se amplía el mercado, buscando otras áreas de fuerte demanda (exportación) este beneficio se incrementa significativamente.

El fraccionamiento del plasma es una actividad que recae principalmente en los países desarrollados, y las zonas de mayor consumo son Latinoamérica y Oriente, por lo que para México representa un gran mercado. Por tanto, el desarrollo del proyecto ofrece a México nuevamente el liderazgo latinoamericano en este tipo de tecnología.

La fase de diseño y construcción de la planta es compleja y delicada ya que debe alcanzar y garantizar el cumplimiento de las normas de seguridad internacionales. El efecto de una falla en la operación, conservación o distribución, puede tener graves consecuencias en la salud de las personas, e incluso efectos mortales.

En todos los productos se integrará la producción desde materias primas, producción de graneles, producto terminado y final y se garantizará la calidad con estrictos sistemas de control durante el proceso productivo y de distribución.

El estudio presenta resultados que destacan los aspectos de mercado, factibilidad técnica y evaluación económica y social.

La empresa será altamente competitiva a nivel internacional.

# JUSTIFICACION DEL ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

PARTE I

---

---

---

---

---



# CAPITULO I

**BIOLOGICOS Y HEMODERIVADOS EN MEXICO**

## **1.1 IMPORTANCIA DE LOS BIOLÓGICOS (20,21)**

Los biológicos son productos estratégicos y prioritarios para la política de salud.

La investigación, desarrollo y producción de biológicos para la salud, históricamente muestra una correlación estrecha entre la calidad de vida promedio y el grado de desarrollo de un país. Así, los gobiernos han puesto al alcance de la población las primeras vacunas; en los países con escaso desarrollo, los biológicos se importan en la medida de lo posible; en los medianamente desarrollados, el estado investiga, desarrolla y produce la mayoría de los biológicos prioritarios de acuerdo a sus requerimientos, realiza importaciones complementarias, permitiendo la contribución del Sector Privado para satisfacer la demanda interna; y en el caso de los países más desarrollados, la iniciativa privada ha tomado el lugar del estado en materia de biológicos, modernizando la tecnología y desarrollando nuevos productos bajo un esquema de absoluta competitividad; pone así al alcance de su población bienes que contribuyen con el mejoramiento de la atención a la salud y a la calidad de vida, y a través de exportaciones, ha ampliado su cobertura hasta el ámbito internacional.

Los principales biológicos para México son:

\* Vacunas virales

- Antipoliomielítica
- Antisarampión
- Anti-Hepatitis B
- Antirrábica humana
- Antirrábica canina

\* Vacunas bacterianas

- D.P.T. (triple)
- B.C.G. (antituberculosa)
- Antitifoidea
- Toxoide tetánico

\* Hemoderivados

- Albúmina humana
- Inmunoglobulina polivalente
- Inmunoglobulinas específicas: antitetánica, antirrábica y anti-RHD.
- Factores de coagulación

\* Sueros heterólogos

\* Reactivos de diagnóstico biológicos y químicos

La producción en México de algunos de los biológicos mencionados anteriormente, se remonta a finales del siglo pasado y aún se continúan produciendo; otros como los hemoderivados, se elaboraron en México hasta 1988, pero en la actualidad, la producción es nula.

En un país, la relación costo-beneficio más favorable, se da por la medicina preventiva, a través de las vacunaciones. Los ahorros en costos de la medicina curativa y de rehabilitación unidos a los costos sociales de las enfermedades, amplifican la importancia de la autosuficiencia nacional en la producción de biológicos, como hemoderivados, vacunas, etc...

La producción de hemoderivados es estratégica para la salud de la población, ya que responde a la necesidad de elevar la calidad de atención médica de la misma y preservar y mejorar sus condiciones de salud.

La producción de biológicos para la salud humana es compleja y delicada, donde participa cada día más la biotecnología de punta que requiere de una infraestructura física y humana de excelencia, de un soporte científico permanente y de un control de calidad riguroso para alcanzar una seguridad muy alta en el cumplimiento de normas nacionales e internacionales. Por esta razón, son pocos los países del mundo que producen en su totalidad los biológicos que demanda su población.

La capacidad mundial se encuentra concentrada en unas cuantas empresas productoras, en su mayoría de carácter transnacional.

## **1.2 MEXICO EN EL CAMPO DE LOS BIOLÓGICOS (23,72)**

Nuestro país, a lo largo del tiempo se ha destacado en el desarrollo de algunos campos de su infraestructura científica, al crear y modernizar diferentes instituciones.

México tiene una rica tradición en la producción de biológicos, comenzando ésta hace más de 100 años, cuando el Dr. Eduardo Liceaga elaboró por primera vez la vacuna antirrábica. En este siglo, las aportaciones tecnológicas han conformado una infraestructura que hasta 1988 tuvieron un indiscutible valor prioritario y estratégico para la nación, lo que se dió gracias a que México cuenta con recursos humanos y tecnológicos para producir sus propios biológicos.

Hacer acopio de estas capacidades y recursos permite alcanzar la autosuficiencia en hemoderivados que necesita una nación de la extensión y número de habitantes de México, al mismo tiempo que se mejora la calidad de atención médica y se ahorran y generan divisas.

Una ventaja muy importante es contar con una producción nacional que pueda permitir en un momento dado, el desarrollo de tecnologías propias, situación que de alcanzarse confiere prestigio y enriquece el

ámbito científico nacional y disminuye la dependencia del exterior.

La producción nacional de hemoderivados, vacunas y otros biológicos, en los últimos años recayó principalmente en la Secretaría de Salud, institución que cuenta con instalaciones para tal efecto, complementada en algunos casos por la producción de laboratorios privados, principalmente en hemoderivados. La Secretaría de Salud discontinuó la elaboración de derivados de plasma a partir de 1989, por lo que en la actualidad toda la oferta proviene de productos importados.

### *Producción de la Secretaría de Salud (SSA)*

México es uno de los 9 países del mundo y el único de Latinoamérica, que a través de la Secretaría de Salud producía todas las vacunas del Programa Ampliado de Inmunizaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Cuenta con 100 años de experiencia, la tecnología de sus productos es adecuada y cumple con las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), reconocida por estas instituciones como Centro de Referencia Internacional de la OMS/OPS para vacunas para Latinoamérica y el Caribe. El personal con que cuenta es altamente calificado y ha logrado un desarrollo propio de tecnología.

Sin embargo, el órgano productor de la Secretaría de Salud, la Gerencia General de Biológicos y Reactivos (GGBR), tiene severas limitaciones en la actualidad de carácter administrativo, por estar inmersa en una estructura con normas que ahogan a la actividad productiva y de carácter técnico, particularmente en sus instalaciones, dispersas y deficientes para el desarrollo de procesos, ubicadas en zonas urbanas densamente pobladas, sin posibilidad de expansión y con dificultad para incorporar nuevas tecnologías.

Las limitaciones de tipo operativo se derivan de la infraestructura actual ya que se desarrolló a partir de Institutos de Investigación que se fueron convirtiendo en Centros Productivos.



Dichas limitaciones provocan que en algunos biológicos exista insuficiencia y se requieran importaciones complementarias y que en el caso particular de los hemoderivados, se haya decidido descontinuar la producción a partir de 1989.

La oferta nacional en este campo en el presente depende de productos importados. La evolución histórica de la producción de hemoderivados en la SSA se describe en el CUADRO I-2.

Las cifras correspondientes a productos de hemoderivados distribuidos entre 1983 y 1989 son las siguientes:

**PRODUCCION DE HEMODERIVADOS  
PERIODO 1983-1989**

PRODUCTO	TOTAL FRASCOS*	VALOR	
		PESOS (millones de pesos)	DOLARES
Albúmina humana	45,179	4,378.43	1,459,478
Inmunoglobulina humana.	206,760	539.37	179,791
Inmunoglobulina Anti D	12,202	787.82	262,608
<b>TOTAL</b>	<b>264,141</b>	<b>5,705.62</b>	<b>1,901,877</b>

A precios de enero de 1992.

\* Frasco albúmina 12.5 g en 50 ml de solución.  
Frasco inmunoglobulina normal 330 mg en 2 ml de solución.  
Frasco de inmunoglobulina Anti D 300 mg en 2 ml de solución.

Fuente: Instituto Nacional de Higiene, SSA.

CUADRO I-1

## EVOLUCION HISTORICA DE LA PRODUCCION DE BIOLÓGICOS EN MEXICO (SSA)

FECHAS	INSTITUCIONES	EVENTOS
1888	Consejo Superior de Salubridad	Producción y aplicación en México de vacunas antirrábicas por el Doctor Eduardo Liceaga.
1895	Instituto Bacteriológico Nacional	
1905	Instituto Nacional de Higiene	
1960	Instituto Nacional de Virología	1974 Inicio del Fraccionamiento de Plasma.
1981	Gerencia General De Biológicos y Reactivos.	1987 Apoyo Fundamental a los programas de salud. Distribución de más de 62 millones de dosis de vacunas, antiseros, hemoderivados y reactivos.  1989 Suspensión Producción de Hemoderivados.

Fuente: Gerencia General de Biológicos y Reactivos, SSA.

### CUADRO I-2

La investigación en los biológicos es actualmente una prioridad bien definida y está siendo llevada a cabo por las principales instituciones educativas y de salud del país.

La investigación de hoy día, se constituirá en la medicina del futuro, a la vez que abre perspectivas para nuevas y más profundas investigaciones para la prevención, tratamiento y control de enfermedades.

### **1.3 HEMODERIVADOS (6,8,26,27,64,67)**

#### **1.3.1 Generalidades**

La sangre humana está constituida por un conglomerado de diversas células en suspensión en un medio acuoso llamado plasma y rico en proteínas.

La sangre es indispensable para los servicios médicos y por ser un tejido, las transfusiones son verdaderos transplantes; así el empleo de transfusiones de sangre completa iniciado experimentalmente hacia el siglo XVII se amplió considerablemente a partir del descubrimiento de los grupos sanguíneos del sistema ABO hecho por Landsteiner al inicio del presente siglo.

La primera transfusión sanguínea practicada en América se realizó en México en 1845 por los Doctores Béistegui y Vértiz.

Muchos hechos, facilitaron la rápida difusión del uso de las transfusiones; como el empleo de anticoagulantes y la posibilidad de almacenar y distribuir la sangre en refrigeración.

Sin embargo, las transfusiones de sangre completa crearon nuevos problemas, olvidando los riesgos de las mismas como es la mortalidad que provocan, alcanzando cifras de hasta 1 por 3000 transfusiones. Esta es la razón por la que el médico deberá prescribir su uso en aquellos casos que lo ameriten y evitar su aplicación innecesaria.

Para esto último, se deberá capacitar al médico, haciendo ver la importancia que él juega en este campo y demostrando la importancia y ventajas del uso de hemoderivados.

Las reacciones postransfusionales se clasifican en hemolíticas, pirogénicas, alérgicas, circulatorias, embólicas e infecciosas. En la actualidad estas últimas tienen una importancia emergente, no solo por enfermedades como paludismo, brucelosis o Chagas, sino principalmente por Hepatitis B y más recientemente SIDA.

La responsabilidad en el éxito o fracaso de las transfusiones sanguíneas, está repartida entre el banco de sangre, el laboratorio, el fabricante del equipo de transfusión y el médico. El éxito depende de las condiciones de recolección de sangre, la calidad del anticoagulante, tiempo y condiciones de la ejecución técnica de la transfusión y por supuesto las condiciones del enfermo.

Se requiere en pocos casos de sangre completa y en muchos padecimientos solo alguno de sus componentes. Actualmente mediante la utilización de técnicas físicas sencillas, se puede disponer de componentes sanguíneos separados a partir de sangre completa: paquete de glóbulos rojos, leucocitos, plasma y plaquetas, que sirven para atender diferentes necesidades clínicas. Estos productos son estables, con calidad controlada a partir de especificaciones muy estrictas.

Del plasma, se obtienen por fraccionamiento los hemoderivados que incluyen una amplia gama de productos con diferentes usos desde terapéuticos y profilácticos, hasta aplicaciones clínicas en inmunización pasiva.

La producción y disponibilidad de hemoderivados depende en gran medida de los avances tecnológicos que logre un país no solo en el procesamiento del plasma, sino también en su recolección y almacenamiento en condiciones apropiadas.

La fuente para la obtención del plasma humano puede ser tanto de sangre fresca o almacenada como de placentas. Estas últimas constituyen una fuente importante de proteínas plasmáticas susceptibles de ser fraccionadas, pero se requiere de una tecnología diferente, recolección y almacenamiento más controlado para evitar que por problemas de contaminación microbiana, sea una fuente de pirógenos externos.

Los hemoderivados constituyen un pilar muy importante en la medicina, ya que permiten substituir y racionalizar el uso de sangre fresca en la atención a enfermos al aplicarse algunos componentes sanguíneos de acuerdo a las características de las enfermedades.

La separación de los componentes sanguíneos y su empleo de acuerdo a las necesidades de la patología ha favorecido avanzar en el uso racional de la sangre y propició que se pudiera disponer de plasma para la elaboración de hemoderivados.

Uno de los mecanismos de obtención de plasma; la plasmaféresis, es decir, la extracción de sangre de la cual por medios físicos se separan el plasma y el paquete celular y este último es reinyectado al donante; permitió el empleo racional de diversos componentes sanguíneos.

Con la producción de hemoderivados, se ha logrado obtener fracciones estables con calidad farmacológica como productos inocuos que permiten alcanzar las bondades de su efecto terapéutico o profiláctico, evitando los riesgos al uso de sangre completa.

Los hemoderivados comprenden principalmente a la albúmina, a las inmunoglobulinas normales o polivalentes, las inmunoglobulinas específicas y el factor VIII de coagulación, entre otros.

#### **1) Albúmina humana (41)**

La albúmina humana es la proteína plasmática más importante desde el punto de vista de dinámica capilar, ya que es responsable de aproximadamente el 70% de la presión osmótica a nivel de la membrana capilar. El plasma del que se obtiene, puede provenir de sangre fresca o congelada de donadores controlados clínicamente.

Se recomienda la albúmina para prevenir o tratar el estado de choque, cuando se requiera mantener la presión osmótica del plasma, en hipoalbuminemia con repercusión fisiológica grave, en el choque séptico y en las quemaduras.

Por cada litro de plasma se obtienen de 22 a 25 gramos de albúmina.

Los preparados comerciales son soluciones inyectables de albúmina humana al 25%. La presentación es frasco ampula con 12.5 g de albúmina humana en solución (50 ml).

## **2) Inmunoglobulinas (26)**

Las aplicaciones más comunes de las inmunoglobulinas radican en la inmunización pasiva en la prevención y atenuación de algunas enfermedades infecciosas, tanto virales (sarampión, hepatitis) como bacterianas, así como en el tratamiento sustituto de algunas deficiencias inmunes.

Las inmunoglobulinas humanas pueden ser polivalentes o normales o inmunoglobulinas específicas. Las primeras deben contener el espectro de anticuerpos de la población en general. Las específicas son de donadores hiperinmunizados o convalecientes de enfermedades infecciosas.

La presentación de las inmunoglobulinas normales o polivalentes es en frasco ampula de 2 ml, con 330 mg de inmunoglobulina.

Las inmunoglobulinas específicas se utilizan en la prevención de la rabia y el tétanos, en donde la gravedad de la enfermedad es tal que existe la necesidad de realizar un aporte importante de anticuerpos desde que se presenta la sospecha del contagio. La presentación de la antitetánica es en frasco con 250 UI/ml (2 ml de solución). La antirrábica en frasco con 150 UI/ml (2 ml de solución).

La inmunoglobulina anti-D sirve para prevenir la isoimmunización post-parto o aborto en madres con factor Rh negativo con productos positivos, debiendo ser aplicada en estos casos. Su presentación de 300 micro gramos es en frasco ampula con un contenido de 2 ml.

Por cada litro de plasma procesado se obtienen 4 gramos de inmunoglobulina.

## **3) Factor VIII (43)**

Los enfermos hemofílicos carecen de uno de los componentes del mecanismo de coagulación de sangre. Esta enfermedad, de origen hereditario requiere que a los pacientes se les aplique periódicamente el Factor VIII, que es uno de los factores de coagulación contenido en sangre de personas sanas. Este producto, sustituye con grandes ventajas al crioprecipitado, fracción que se separa de la sangre por

métodos de laboratorio a nivel de bancos de sangre, con baja potencia y además con alto riesgo de infectar al enfermo hemofílico con virus tan nocivos como el de hepatitis B o el de HIV, ya que el proceso de separación del crioprecipitado no incluye tratamiento alguno para la inactivación de los posibles virus presentes.

La obtención de factor VIII requiere de un proceso e instalaciones industriales y que cuando es elaborado de acuerdo a las normas de calidad reconocidas internacionalmente, carece del riesgo de ser portador de virus, ya sea por haber sido tratado por el método tradicional a base de calentamiento, que provoca una pérdida de su potencia, o por el método moderno a base de tratamiento con mezclas de detergentes y solventes orgánicos, que inactivan a los virus, convirtiéndolos en productos inocuos.

Esta metodología recientemente desarrollada en el New York Blood Center, centro estatal de recolección y fraccionamiento de plasma del Estado de Nueva York, ha venido a dar seguridad a los hemofílicos que antes estaban condenados a infectarse particularmente con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Se propone utilizar esta última metodología para la producción del Factor VIII de coagulación en la planta de este proyecto.

El Factor VIII se expresa en Unidades Activas de coagulante contenida en 1 ml de plasma.

Por cada litro de plasma se obtienen 200 unidades activas de Factor VIII.

### **1.3.2 Análisis y Selección de la mejor alternativa para solucionar el problema de Hemoderivados en México**

Para asegurar la producción futura de los biológicos que requiera el país y contar con una capacidad de exportación significativa, se realizó un estudio para identificar las opciones que permitan garantizar la disponibilidad de hemoderivados en nuestro país.

En esta sección se plantean y analizan alternativas de solución a la necesidad de cobertura para la creciente demanda nacional en materia de hemoderivados.

De esta manera, se plantean dos alternativas posibles:

- Continuar con las importaciones, cada vez mayores.
- Construcción de una nueva planta.

Ambas opciones son analizadas, considerando tanto ventajas como desventajas, sin descuidar cada uno de los factores que influyen en ellas, como son:

Inversión requerida, disponibilidad de materia prima (plasma), mercado, demanda nacional (potencial), Tratado de Libre Comercio, condiciones de bioseguridad, etc...

#### **a) Continuar con las importaciones (45)**

En la actualidad, ya nadie puede dudar que la única forma para combatir y superar el subdesarrollo de una nación, es la industrialización. La promoción de industrias locales es un elemento valioso en el desarrollo industrial y nivel de vida.

El capitalismo industrial se ve fuertemente impulsado en virtud de que los empresarios no sólo expanden sus empresas sino que perfeccionan los métodos.

La promoción industrial privada debe descansar en la política industrial del país con orientación especial a las industrias vinculadas directamente con los proyectos básicos del gobierno, concretamente las ramas química, petroquímica, siderúrgica, automotriz, farmacéutica y mecánica, sin descuidar las ramas industriales que produzcan bienes intermedios que sirvan de materia prima para las industrias de consumo ya existentes en el país. Aparte de las industrias dinámicas que ya se mencionaron, debe concederse prioridad a otras que generen o ahorren divisas y continúen con la política de sustitución de importaciones en forma adecuada.

La industrialización de México es el resultado de las acentuadas características de una estructura económica tercermundista. La solución para resolver estos problemas es la industrialización.



El desarrollo y adquisición de tecnologías constituyen un programa básico orientado a la sustitución de insumos de importación, optimización de procesos, búsqueda de fuentes alternas para lograr productos más efectivos y seguros de mayor pureza, sensibilidad, estabilidad, especificidad y sin efectos colaterales indeseables.

Continuar con las importaciones, significa una fuga de divisas al exterior, lo que perjudica la balanza, impidiendo que México supere sus limitaciones. De este modo, el país continúa siendo dependiente y no logra tener y desarrollar su propia tecnología.

La dependencia tecnológica del exterior es un factor de alto costo para una nación, que se agrava cuando se trata de dependencia en materia de productos relacionados con la salud u otros sectores prioritarios.

Depender de importaciones implica ensanchar la brecha tecnológica entre países en desarrollo y los industrializados; es por ello que los países deben estimular la industrialización, buscar la independencia en la mayoría de las áreas y obtener su propia tecnología.

#### ***b) Construcción de una nueva planta***

Por otra parte, la construcción de una nueva planta, en sitio cercano al principal centro de consumo, permite dar una solución total a la falta de capacidad instalada para la producción de hemoderivados dado que existe la posibilidad de planificar desde ahora los resultados que se obtendrán mañana, previendo su tamaño, características, control, procesos, tecnología, normas, bioseguridad, etc...

Ofrece una solución adecuada a la problemática planteada y beneficios valiosos entre los que destacan:

- Substitución de importaciones
- Generación y ahorro de divisas
- Coadyuva con la industrialización del país.

Con la construcción de la planta, cooperamos con el desarrollo del país, tanto tecnológico como económico, aunado a las ventajas enunciadas a continuación:

- Generación de empleos.
- Representa una solución duradera al déficit de hemoderivados.
- Da valor agregado al plasma.
- Contribuye al uso racional de la sangre.
- Control del Mercado Nacional.
- Cuenta con instalaciones modernas para incorporar otras líneas de productos.
- Aprovecha la tecnología ya utilizada y validada en México.
- Operará como una empresa financieramente sana, eficiente y competitiva en costos y calidad.
- Ofrece una rentabilidad muy elevada.

Por otro lado, la única desventaja que presenta el proyecto, es que se requiere incrementar la captación de sangre mediante esfuerzo de planeación y coordinación.

Dentro de esta opción las acciones a realizar son las siguientes:

- Evaluación del costo-beneficio que de congruencia y justifique el objetivo.
- Estudio de factibilidad tecnológica.
- Estudio de factibilidad económica.
- Desarrollar la ingeniería del proyecto.

Como se puede observar, para el país es de mayor conveniencia la construcción de una planta ya que se resuelve el problema desde la raíz y de este modo deja de depender de las tecnologías y condiciones extranjeras.

### **1.3.3 El Tratado de Libre Comercio y la Industria en México**

(1,3,7,40,47,52)

La situación económica del país a nivel internacional, exigen al sector privado que sus tareas de producción manufacturera, comercio y prestación de servicios se proyecten cada vez más en mayor grado al mercado mundial para estar en condiciones de recuperar sus niveles de crecimiento. Es por esto que México requiere aprovechar y estimular todas aquellas alternativas que garanticen:

- Mejorar la competitividad internacional.
- Participar en los mercados extranjeros con producto nacional en volúmenes crecientes y estables.
- Captar flujos financieros de inversión y crédito.
- Tener acceso a los últimos avances tecnológicos.
- Motivar e incorporar un mayor número de empresas a las actividades de exportación directa e indirecta, en la búsqueda de nuevos mercados.

La competitividad está en el centro mismo del desarrollo contemporáneo. Si en el pasado se pensaba que el crecimiento podría basarse únicamente en la posesión de recursos naturales o en la abundancia de mano de obra, hoy, como ha dicho el Nobel de Economía Robert Solow: "Para vivir bien, hay que producir bien".<sup>(52)</sup>

La competencia es el mejor procedimiento para que una sociedad actúe productivamente con plena eficiencia y solvencia, por tanto se satisfacen las necesidades de su propia población con eficacia, en una manera más sólida de desarrollo, soportado más en la capacidad del hombre para superarse, que en otros factores identificados con los recursos naturales o característicos del subdesarrollo.

La mayoría de las ramas de la producción en México y casi todas las de su industria, se encuentran en capacidad para mejorar substancialmente su competitividad en un libre comercio, lo que se ha demostrado por el funcionamiento y la evolución de la plantas industriales durante los cinco años transcurridos desde la apertura comercial al frente exterior.

La competitividad de un producto en los mercados internacionales depende de dos factores fundamentales. Uno es el de la eficiencia de la empresa que lo produce. El otro es el de los costos que le agregan a los productos, las ineficiencias de la sociedad en la cual la empresa opera, y que serían evitables a través del mejoramiento global del proceso socio-económico.

Para arraigar la competitividad, es necesario establecer las siguientes cuatro condiciones básicas:

- 1) La transparencia y permanencia de las políticas económicas.
- 2) El acceso a un abanico amplio de opciones tecnológicas.
- 3) El aprovechamiento racional de las ventajas comparativas, incluyendo las que surgen de estructura demográfica, del desarrollo tecnológico y el conocimiento científico; así como el aprovechamiento de los recursos.
- 4) Utilización de escalas óptimas de operación.

Los lineamientos del Tratado, serán conducentes a la modernización tecnológica de nuestro país, ya que facilitarán a las empresas el acceso a tecnologías que mejor se adapten a sus necesidades. Así, México estará en condiciones de cumplir con la tercer regla de competitividad: *El Desarrollo Tecnológico*.

El aumento general de la competitividad que se derivará del Tratado, así como el clima de certidumbre que se establecerá, estimularán las inversiones, en especial en los sectores que requieran largos plazos de maduración. Estas inversiones aparejarán la creación de empleos estables, mas productivos y sobre todo mas remunerados.

Podemos señalar primeramente que estamos obligados en esta ocasión, en este momento histórico de nuestro país, a mejorar nuestras Buenas Prácticas de Manufactura. Para que podamos llegar a esta etapa, debemos tener muy claro cuales son los campos o los mercados a donde deben llegar los productos que se fabrican en México.

En el caso de la industria farmacéutica vamos a tener como primer regulador de nuestros productos, como primer juez para aprobar o rechazar la exportación de mercancía mexicana, Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica, cuyo similar en Canadá se comporta con las mismas exigencias y protocolos de la FDA de EUA.

Podemos valorar realmente el trabajo y la labor que ha hecho la Secretaría de Salud en estos últimos años, exigiendo a los laboratorios que cumplan con los requisitos del Protocolo de Validación, que cumplan con las Buenas Prácticas de Manufactura, con áreas asépticas para mantener la calidad del producto. Muchos de los laboratorios vieron las formas de evadir , o algunos otros veían esto como un entorpecimiento o como en capricho más del gobierno o una burocracia absurda que entorpece la producción. Si lo hubiéramos visto como un cumplimiento y un respeto hacia las leyes que nos rigen, pero principalmente que esto trae como consecuencia una mejor producción , una mejor productividad de calidad, estaríamos ya muy cerca de poder validar nuestros productos.

En estos momentos tenemos que enfrentar los involucrados en la industria farmacéutica, tres cuestiones fundamentales: primero lograr la validación de nuestros productos por la FDA; dos participar en el foro que ayude a dirimir los conflictos que tengamos o que tenga cualquiera de los exportadores en un producto, y tres buscar nuevos mercados donde penetrar. Si se logra entrar al mercado de EUA, tenemos carta abierta para penetrar en cualquier otro mercado.

La industria farmacéutica, se estima que continuará experimentando un crecimiento firme en la demanda, aunque cabe resaltar que se ve presionada por el rápido crecimiento de los costos de la investigación biomédica y de la comercialización.

**ESTUDIO DE PREINVERSION  
PARA LA PRODUCCION DE  
HEMODERIVADOS EN MEXICO**

PARTE II

## INTRODUCCION (44)

La organización de una empresa para la recolección y el fraccionamiento de sangre humana y componentes sanguíneos, requiere de participación de expertos en el área y una gran inversión. La recolección y distribución de sangre total, la separación de la misma en componentes y el fraccionamiento de lotes de plasma, es una lógica secuencia de desarrollo para una empresa de gran tamaño. Cualquier país que tenga en mente el establecimiento de una empresa de este tipo, debe analizar cuidadosamente la relación costo-beneficio, para determinar si se justifica o no la inversión.

La capacitación del personal que operará estos procesos es factor de gran importancia para asegurar el éxito, la Organización Mundial de la Salud, (O.M.S.), está dispuesta a ayudar para esta capacitación.

No será posible confiar en cualquier producto, a menos que los requerimientos de calidad para cada etapa, sean los adecuados. Cualquier intento de reducir estos *estándares* puede tener serias consecuencias en la seguridad del producto final.

Una de las cuestiones básicas que debe responderse para evaluar la factibilidad técnica del proyecto de fraccionamiento del plasma, es si el país cuenta con una población donante suficiente para garantizar un abasto adecuado de materia prima. No es posible establecer el límite menor de materia prima necesario para la operación de la planta ya

provocar una falta de materia prima. Para mantener la competitividad en producción y para evitar ciertos riesgos de contaminación, es importante tener suficiente materia prima para asegurar una operación continua.

La mayor inversión es en sí, instalar la planta fraccionadora, pero se pueden tomar como operaciones independientes el fraccionamiento y la recolección de sangre. Lo ideal, es establecer centros de recolección para separar los componentes celulares y enviar el plasma a la fraccionadora. De este modo, los costos involucrados en la operación serán menores a si la planta realiza ambos procesos.

La prevalencia de ciertas enfermedades infecciosas como hepatitis, SIDA, enfermedades parasitarias; difieren tan marcadamente de una región geográfica a otra, que corresponde a cada autoridad nacional decidir por sí misma si las pruebas de sensibilización en las donaciones tiene un costo efectivo y si es factible recolectar materias primas satisfactorias.

Se debe hacer hincapié en que la producción de fracciones plasmáticas se realice por un proceso con el que se obtengan resultados de menor riesgo de contaminación. Se requiere de cuidados exhaustivos en la manufactura de estos productos para asegurar que se encuentren libres de virus infecciosos, y esto no se puede asumir cuando se introducen nuevos métodos de fraccionamiento.

El transporte de materias primas de centros de recolección y hospitales a la planta fraccionadora, requiere de consideraciones especiales. La refrigeración dentro de los rangos adecuados de temperatura para el producto, debe ser eficiente, confiable y probado por monitoreo. El aislamiento térmico debe ser adecuado, con una protección por fallas temporales en la refrigeración. Los contenedores de materia prima líquida deben llenarse a nivel que reduzca la fricción causada por la agitación del medio de transporte. Por la naturaleza de estos biológicos y su alta capacidad para infectar, en caso de estar contaminados, deben tomarse las precauciones necesarias, en caso que los contenedores se rompan o derramen.



Cada nación, deberá establecer sus propias regulaciones internas referentes a productos sanguíneos y substancias relacionadas, fundamentadas en las bases emitidas por la OMS, a fin de asegurar la potencia y efectividad adecuadas. Se debe informar a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de cualquier modificación realizada a los procesos productivos o de control.

La acción de medir la actividad biológica de productos sanguíneos y substancias relacionadas, tiene un rápido desarrollo tecnológico, por lo que se requiere que se establezcan materiales internacionales como referencia biológica. Los primeros dos materiales internacionales de referencia (sueros anti-A y anti-B) se establecieron en 1950 y los otros materiales de referencia en los últimos 38 años. Existen actualmente numerosos materiales que se encuentran en investigación, para la preparación de nuevos *estándares*. Además, el incremento de la demanda para el uso de productos sanguíneos, resulta por el comercio de estos bienes entre las naciones.

#### **Estándares y Reactivos Internacionales de referencia.** (10,11)

La actividad de la sangre y derivados sanguíneos debe expresarse en unidades internacionales, cuando existe un estándar internacional.

La Organización Mundial de la Salud, publica un listado con estas preparaciones (revisadas con periodicidad), bajo el título "Biological Substances International Standards and Reference Reagents".

Los Estándares Internacionales se encuentran bajo custodia en laboratorios en Copenhague, Potters Bar, Amsterdam y Bilthoven.

Las muestras se distribuyen mediante solicitud al Laboratorio Nacional de Control. Los Estándares Internacionales se proponen para calibración de Estándares Nacionales para uso en manufactura y laboratorio de control de sangre humana y productos sanguíneos.

CAPITULO I

**PROYECTO**

## **2.1 DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO (35,55,65)**

El proyecto consiste en el establecimiento de una empresa que se dedique a la producción de los hemoderivados básicos para el país, en condiciones de competitividad tecnológica, de calidad administrativa, y de precios. La sangre se recolectará en centros de donación, se separará el plasma y esta materia prima se transportará a la planta fraccionadora.

El techo tecnológico de la industria corresponde a un tamaño de planta de 150,000 litros anuales de plasma a fraccionar, llegando a una capacidad total de 450,000 litros de plasma por año.

Uno de los fines de esta planta, es incrementar el nivel de avance en el país, por tanto, la construcción de las instalaciones se realizará con el equipo más moderno, y de este modo deberán ser más eficientes y se reducirán los riesgos técnicos.

El proyecto incluye un plan para el abasto de materia prima (plasma) que es uno de los pilares para la ejecución del mismo.

También se incluyen los requerimientos de calidad de las materias primas, durante el proceso y de los productos terminados.

## 2.2. OBJETIVOS DE LA PLANTA

- Fraccionar plasma humano a nivel industrial para la elaboración de Hemoderivados dentro de un marco de competitividad internacional, sustentado en una planta de mayor escala.
- Producir y comercializar hemoderivados para abastecer la demanda nacional.
- Participar en el mercado internacional de hemoderivados.
- Participar a mediano plazo como líder en el mercado nacional de hemoderivados; por lo menos con un segmento del 75% y 4% del Latinoamericano.
- Hacer disponibles para el país otras fracciones de plasma, que permitan racionalizar el uso de la sangre y modernizar la hemoterapia para mejor atención a la salud.
- Actualizar la tecnología para la producción de hemoderivados; a través de una óptima organización empresarial y competitiva en todos sus niveles.
- Apoyar el desarrollo de la biotecnología de punta en condiciones de excelencia.
- Impulsar y desarrollar la investigación científica hemoderivados, realizar intercambios y difundir avances tecnológicos.
- Reducir la dependencia del exterior.
- Substituir importaciones y lograr ingresos adicionales por exportaciones, generando divisas.
- Ser altamente rentable.

## 2.3 PRODUCTOS

Los productos que se elaborarán son los siguientes:

- Albúmina humana (clave 3662\*).

CUADRO II-1

- Inmunoglobulina polivalente (clave 3832\*)

CUADRO II-2

- Inmunoglobulinas específicas:

CUADRO II-3

- Antirrábica (clave 3833\*)
- Antitetánica (clave 3831\*)
- Anti-Rh D

- Factor VIII de coagulación (antihemofílico).

- Inmunoglobulina humana para aplicación endovenosa.

\* Clave del Cuadro Básico de Medicamentos

## 2.4 LOCALIZACIÓN DE LA PLANTA (33)

La planta deberá estar localizada en un sitio apropiado que favorezca los siguientes aspectos:

- Cercanía a un aeropuerto internacional para aprovechar las ventajas que facilitarían la exportación de hemoderivados.
- Que cuente con una amplia red de carreteras que faciliten la distribución nacional de los productos y fácil canalización de las materias primas.
- Fuera de las grandes ciudades y/o concentraciones industriales para evitar en lo más posible la contaminación.

# ALBUMINA HUMANA

## SOLUCION INYECTABLE

### FORMULA

CADA FRASCO-AMPULA CONTIENE:

ALBUMINA DE PLASMA NORMAL HUMANO 12.5g

VEHICULO cbp 50ml



PRODUCTO LIBRE DE VIRUS DE HEPATITIS B Y HIV

# INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

## SOLUCION INYECTABLE

### FORMULA

CADA FRASCO-AMPULA CONTIENE:

INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	330	mg
GLICINA	200	mg
TIOMERSAL	0.2	mg
AGUA INYECTABLE csp	2	ml



PRODUCTO LIBRE DE VIRUS DE HEPATITIS B Y HIV

# INMUNOGLOBULINA HUMANA ESPECIFICA

SOLUCION INYECTABLE

FORMULA

CADA FRASEO-AMPULA CONTIENE:

INMUNOGLOBULINA ESPECIFICA

300 mg

GLICINA

200 mg

TIDMERSAL

0.2 mg

AGUA INYECTABLE csp

2 ml



PRODUCTO LIBRE DE VIRUS DE HEPATITIS B Y HIV

CUADRO II-3



- Que cuente con un clima que se mantenga lo más estable posible, evitando los extremos.
- Que esté cerca de las instituciones de la rama de biotecnología y salud pública, en cuanto a formación de recursos humanos a nivel de licenciatura postgrado investigación fundamental, investigación aplicada y desarrollo tecnológico, cuyos frutos podrán ser aprovechados por la empresa.
- Que se encuentre dentro de las zonas de alta prioridad industrial, para aprovechar los incentivos fiscales.

### **Predio**

El predio deberá ofrecer las siguientes ventajas:

- Ser un terreno lo más cercano a lo plano, que tenga una pendiente pequeña que podría ser del 1 al 2%.
- Que tenga una baja probabilidad de asentamientos humanos en sus alrededores.
- Temperatura media anual cercana a los 18 ° C y humedad relativa inferior al 30%.
- Disponibilidad de líneas telefónicas y télex.
- Suministro confiable de energía eléctrica.
- Suministro confiable de agua de buena calidad.
- Suministro confiable de combustibles.
- Cercanía a una centro urbano con servicios comerciales, escolares, de salud y esparcimiento.

## 2.5 ESTRATEGIA DE DESARROLLO

La estrategia de ésta planta consiste en optimizar la inversión, mano de obra, productividad, costos de capital e insumos.

El desarrollo del proyecto se enfoca en el uso de una tecnología empleada en México con éxito durante 8 años.

Se ha concebido desarrollar el proyecto en forma modular, en tres etapas, cada una de ellas con una capacidad anual de procesamiento de 150,000 litros de plasma, esto tiene como fundamento que el desarrollo de la segunda y tercera etapa, esté vinculado al crecimiento de las metas del programa de captación de plasma a través de la donación altruista, a nivel nacional y se desarrolle gradualmente a un ritmo equivalente al de las construcciones.

De acuerdo al estudio de mercado, se determinó un tamaño de planta de 150,000 litros de plasma fraccionados por año con dos turnos de ocho horas al día en base a:

- Mercado para atender la demanda Nacional (75% de la producción) y exportar un 25%.
- Economía de escala.
- Suministro de materia prima.

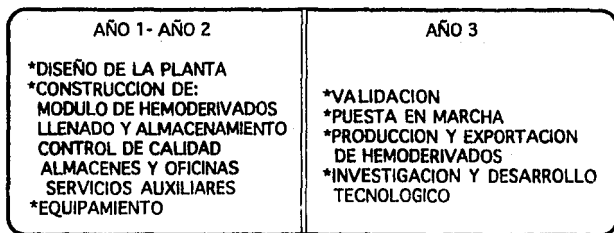
Esta capacidad de 150 mil litros de fraccionamiento anual se encuentra entre los valores máximos y mínimos de consumo nacional registrado durante la década pasada.

La primera etapa comprende 3 años preoperativos, al término de los cuales, dará principio la operación de planta.

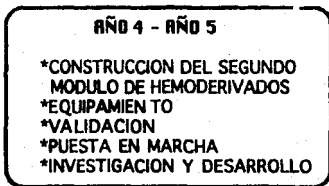
La segunda etapa se inicia después de los dos primeros años de operación, incrementándose la capacidad instalada otros 150,000 litros/año y por último la tercera etapa empezaría al quinto año de operación para contar con una capacidad instalada para fraccionar 450,000 litros/año. CUADRO II-4

# ESTRATEGIA DE DESARROLLO

## PRIMERA ETAPA



## SEGUNDA ETAPA



CADA MODULO CON CAPACIDAD DE FRACCIONAMIENTO DE 150,000 LTS/PLASMA/AÑO.

SE CONTEMPLA UNA TERCERA ETAPA CON UN MODULO ADICIONAL PARA ALCANZAR UNA CAPACIDAD TOTAL DE 450,000 LTS/PLASMA/AÑO HACIA EL AÑO 8.

CUADRO II-4

En cada una de estas etapas, se iniciará la manufactura de los diferentes productos que a continuación se mencionan:

<i>Primera etapa:</i>	% de las ventas
- Albúmina humana	90%
- Inmunoglobulina polivalente	4.2%
- Inmunoglobulinas específicas:	5.5%
- Antirrábica	3.1%
- Antitetánica	2.4%

*Segunda etapa:*

- Factor VIII de coagulación (antihemofílico).
- Inmunoglobulina humana para aplicación endovenosa.

*Tercera etapa:*

- Productos a determinar de acuerdo a los estudios de mercado.

Haciendo una proyección a 12 años, (comenzando con el periodo preoperativo) y considerando que la inversión se aplica durante el año cero, se puede ver como crecen los ingresos por ventas y gastos por materias primas con el programa de producción que va desde utilizar el 80% de la capacidad instalada en el año 1 hasta el 95% en el año 8.

De esta forma, cada módulo de 150,000 litros de plasma tendría la siguiente capacidad instalada:

HEMODERIVADOS	miles de frascos/año
Albúmina	260
Inmunoglobulina polivalente	400
Inmunoglobulina antirrábica	12.24
Inmunoglobulina antitetánica	24.35

Durante la primera etapa, se pretende destinar el 75% de la producción al mercado nacional que se encuentra únicamente abastecido por las importaciones realizadas y el 25% restante, estará destinado a la exportación.

### **2.5.1 Aspectos técnicos**

Las instalaciones deben incluir áreas para fraccionamiento de plasma, áreas de procesos finales, almacenes, servicios auxiliares, áreas de control de calidad, bioterios para control de hemoderivados, talleres de mantenimiento, incinerador y áreas de desechos sólidos, caseta de vigilancia, oficinas administrativas, biblioteca, aula, auditorio, unidad de investigación, estacionamiento, áreas de descanso y comedor.

El proceso se realizará en sistemas cerrados, utilizando reactores, bombas y tubería con instrumentación moderna que facilite el control del proceso.

Esta planta debe diseñarse en base a las normas nacionales e internacionales, de tal forma que los productos puedan comercializarse en cualquier mercado de acuerdo a los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y las normas de:

- Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Food and Drug Administration (FDA), E.U.A.

Para el desarrollo de la planta, es aconsejable obtener el apoyo internacional de las siguientes organizaciones:

- Validación técnica por parte de Organismos Internacionales como ONUDI (Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial, OPS (Organización Panamericana de la Salud) y FDA (Food & Drug Administration).
- Asesoría técnica por expertos de ONUDI y OPS en las diferentes especialidades.
- Visitas a otras plantas de excelencia mundial, vía ONUDI y OPS.

- Programas de capacitación, entrenamiento *in situ* y en instalaciones externas.

El proyecto deberá promoverse ante la iniciativa privada, con el objeto de incorporar a uno o varios socios.

## 2.6 RECURSOS HUMANOS

La empresa debe buscar proveer un ambiente de apertura y confianza, que promueva el involucramiento de los empleados, su crecimiento y desarrollo, apoyados en la participación de todos los miembros, reconociendo responsabilidades con clientes, proveedores, accionistas y la sociedad mexicana.

La integración del personal se efectuará en base a las necesidades específicas del desarrollo del proyecto.

Es muy probable, que en ciertas fases del proyecto, se tenga que recurrir a contratación de servicios temporales de personal a través de compañías externas.

Para lograr que la estructura organizacional de la empresa se fortalezca, se deben definir las políticas laborales desarrollando e instrumentando un paquete de prestaciones, que haga atractiva la integración de personal con alto nivel tecnológico. También deben elaborarse manuales y procedimientos para administrar los recursos humanos. La actividad de capacitación se realizará en base a las necesidades y funciones.

La plantilla laboral se integrará por 150 - 160 personas, con una distribución similar a la que se muestra en el CUADRO II-5. Aproximadamente el 25% de estas personas representa la mano de obra directa y el resto, la mano de obra indirecta (administración, ventas, control de calidad, etc.).

## DISTRIBUCION DE PERSONAL

NIVEL	DIRECCION	CONTROL CALIDAD	VENTAS	FINANZAS	OPERACIONES	PLANIFICACION	CONTABILIDAD	TOTAL
1	1							1
2		1	1	1	1			4
3		1		2	1	1	1	6
4			1		1			2
5	1	2	4	2	9			18
6		10	2	3	7	2	2	26
7		7	1	12	30	1		51
8	1	4		4				9
9					26			26
10		2						2
11		2		9				11
12					1			1
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>29</b>	<b>9</b>	<b>33</b>	<b>76</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>157</b>

### **2.6.1 Organización**

Al Director General reportarán cuatro direcciones de área: Operaciones, Control de Calidad, Mercadotecnia y Finanzas.

## **2.7 INGENIERIA DEL PROYECTO**

Con apoyo de una firma de ingeniería, deben elaborarse las bases de diseño de la planta, a partir de la tecnología que se explicará en el Capítulo V. Se debe contar con los siguientes documentos antes de iniciar la construcción:

### **2.7.1 Area de procesos**

- Descripción del proceso.
- Cronograma de producción y utilización de equipo.
- Diagrama de flujo y balance de materiales.
- Lista de equipos.
- Hojas de datos de los equipos principales.
- Cédulas de cuartos.
- Diagrama de Tuberías e instrumentación.
- Arreglo y distribución de áreas.  
(Fraccionamiento, Procesos Finales y Almacenes).
- Diagrama unifilar preliminar y cuadro de cargas.
- Resumen preliminar de servicios.

### **2.7.2 Area de servicios**

- Plano de conjunto.
- Plano de plataformas.
- Arreglos y fachadas de los edificios.
- Validación del arreglo arquitectónico de los edificios y áreas exteriores.
- Lista de equipos.
- Plano topográfico del terreno.
- Estudio de mecánica de suelos
- Preparación del terreno ( despalme, compactación y nivelación).



O



# CAPITULO I I I

**MERCADO**

### **3.1 MERCADO MUNDIAL** (28,30,32,37,39,42,53,56,70,74)

La elaboración de hemoderivados se inició en los años cuarenta en EUA con la producción de albúmina y poco después en Europa. Las Inmunoglobulinas empezaron a fabricarse en los cincuentas y el Factor VIII una década más tarde.

El mercado se caracteriza por su alta concentración en los países desarrollados que con sistemas de atención médica más evolucionada emplean cada día más hemoderivados. GRAFICA III-1.

#### **3.1.1 Demanda mundial y de Latinoamérica** (46)

De 1980 a 1990, el consumo mundial creció 3.3% anual, si bien ha perdido dinamismo en los 3 últimos años. En 1984 el mercado mundial fue de 1,700 millones de dólares y para 1990 disminuyó a 1,600 millones de dólares. GRAFICA III-2.

Esta situación obedece a dos tendencias opuestas: La saturación del mercado en los países industrializados y la disminución de los niveles de salud en las naciones en desarrollo.

En estos últimos, el consumo es inferior a sus necesidades, debido al rezago de su infraestructura de salud y a las restricciones económicas que enfrentan. El 20% de la población del mundo occidental consume el 80% de los hemoderivados. GRAFICA III-3 Y 4.

# CICLO DE VIDA EN LA INDUSTRIA DE HEMODERIVADOS.

	INTRODUCCION		CRECIMIENTO	MAQUINE	OSITOS- GENCIA
ALBUMINA	"	"	"	"	
	300		650	672	
IMUNOGLOBULINA NORMAL	"	"	"	"	
	200		310	304	
IMUNOGLOBULINAS ESPECIFICAS	"	"	"	"	
	70		235	240	
FACTORES ANTICOAGULANTES	"	"	"	"	
	30	199	304		

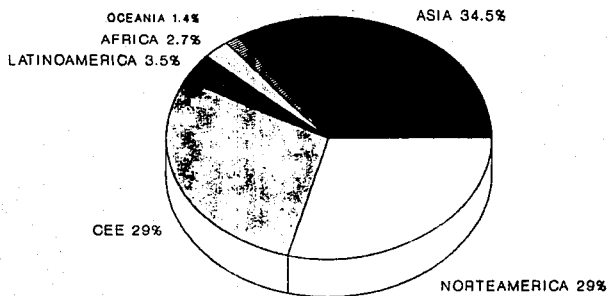
" 1970

+ 1980

@ 1990

FUENTE: Promociones Industriales Banamex (PIBSA)

# CONSUMO MUNDIAL DE HEMODERIVADOS ESTRUCTURA REGIONAL 1990

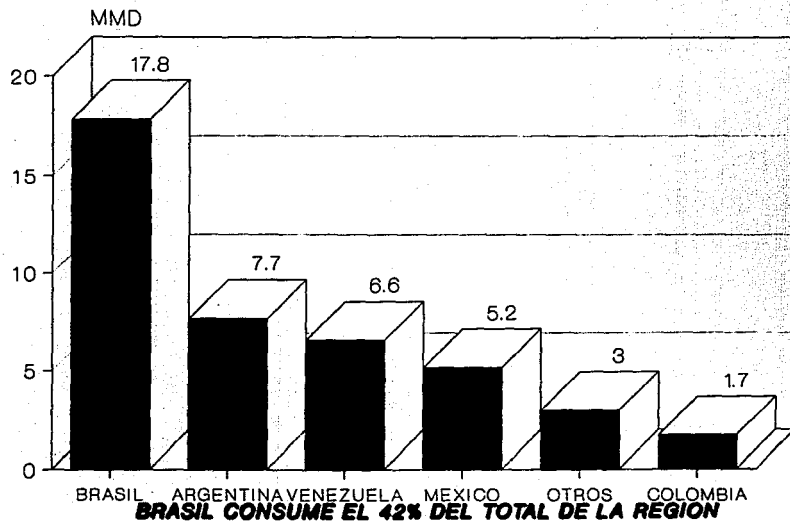


MERCADO: 1,600 MMD

**INFORMACION OBTENIDA DIRECTAMENTE DE INSTITUCIONES DE SALUD  
ESTUDIO REALIZADO POR MARKETING RESEARCH BUREAU**

GRAFICA III-2

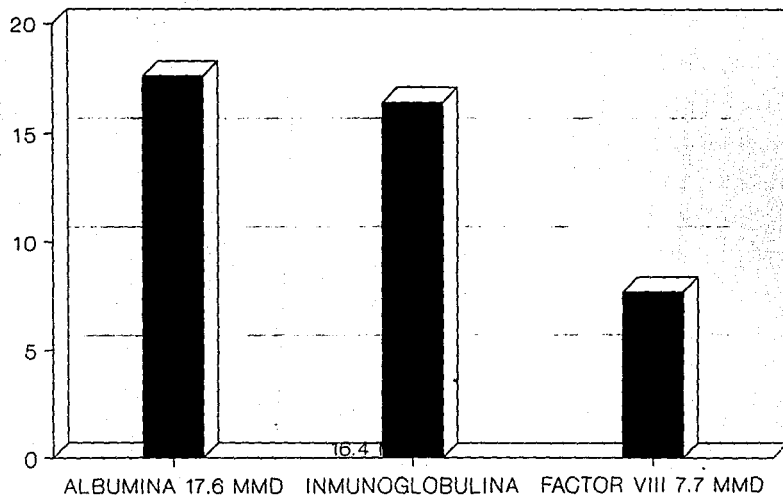
## CONSUMO DE HEMODERIVADOS LATINOAMERICA ESTRUCTURA POR PAISES 1990



FUENTE: ESTUDIO REALIZADO POR MARKETING RESEARCH BUREAU

GRAFICA 111-8

## CONSUMO DE HEMODERIVADOS LATINOAMERICA ESTRUCTURA POR PRODUCTO 1990



FUENTE: MARKETING RESEARCH BUREAU; CALIOFORNIA, USA

GRAFICA 1111-6

La albúmina es el producto básico del fraccionamiento del plasma. Representa el 42% de las ventas mundiales de hemoderivados. Su consumo en el lapso 1978-1990 creció 2.4% en promedio anual.

GRAFICA III-5.

Las inmunoglobulinas, subproducto del fraccionamiento del plasma, han disminuido su mercado en el período de 1980 a 1990 en 1.9% promedio anual, debido a que algunas de las infecciones tratadas con este producto, tienden a disminuir su incidencia.

El Factor VIII constituye el producto de mayor dinamismo: Su consumo aumentó 10.6% en promedio anual en el período 1978-1990. En el contexto actual de alto riesgo en transfusiones, este bien tiende a fortalecer su posición en el mercado. GRAFICAS III-6 Y 7.

### 3.1.2 Oferta

En el mundo occidental hay 91 plantas industriales para hemoderivados. La capacidad instalada para fraccionar plasma es de 15 millones de litros anuales, operando con un alto nivel de aprovechamiento: 81%. GRAFICA III-8.

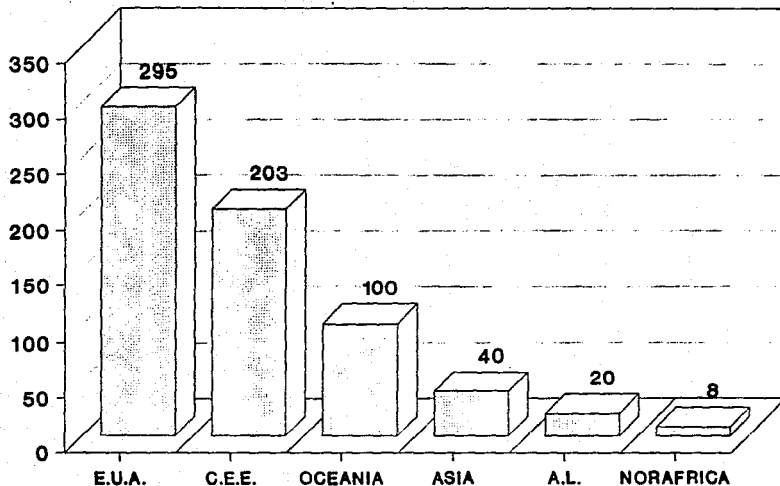
CONTINENTE	NUMERO DE PLANTAS	CAPACIDAD INSTALADA miles de litros/año
Africa	4	144
América	20	6,995
Asia	11	1,037
Europa	54	6,663
Oceanía	2	215
	<hr/>	<hr/>
TOTAL	91	TOTAL 15,054

CUADRO III-1

Fuente: Marketing Research Bureau; California, USA

América y Europa cuentan con el 90% de la capacidad instalada mundial. Estas regiones son las únicas exportadoras, cubriendo el 36% de la demanda mundial. Las demás regiones producen muy por debajo de los requerimientos de sus propios mercados.

## CONSUMO MUNDIAL DE HEMODERIVADOS CONSUMO PER CAPITA DE ALBUMINA

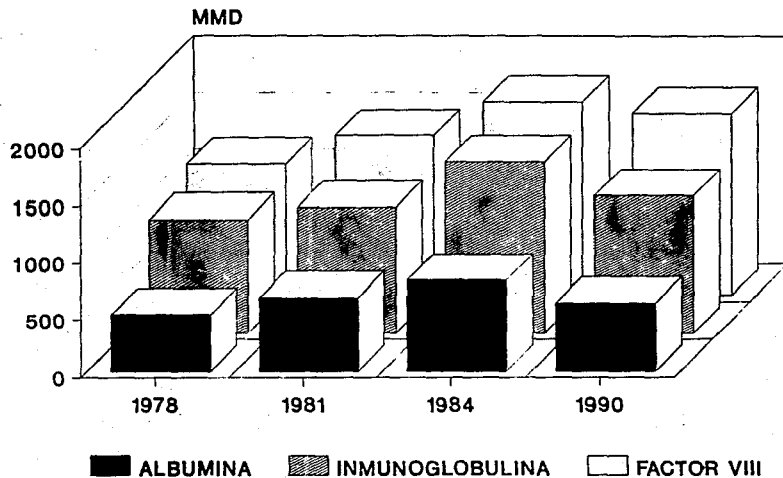


FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GRAFICA III-5



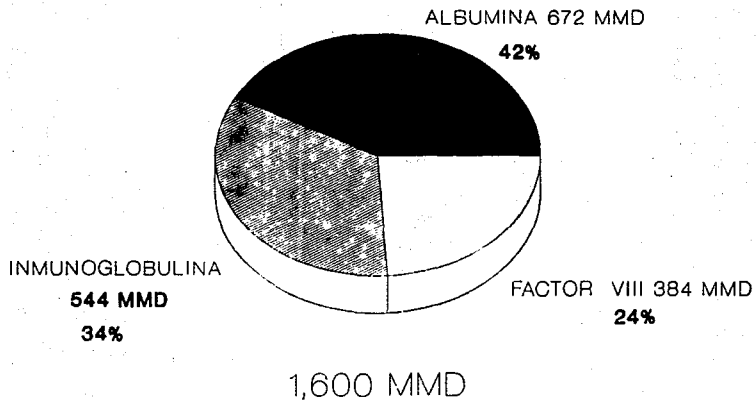
# EVOLUCION DEL CONSUMO MUNDIAL DE HEMODERIVADOS 1978-1990



FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
MARKETING RESEARCH BUREAU

GRAFICA III-6

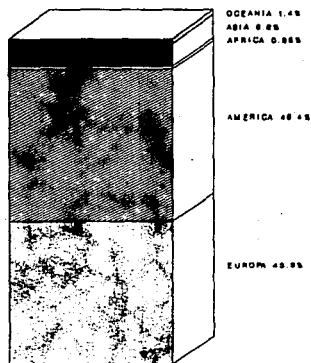
# CONSUMO MUNDIAL DE HEMODERIVADOS COMPOSICION DEL VALOR MONETARIO 1990



FUENTE: GGBR-SSA

GRAFICA III-7

# CAPACIDAD INSTALADA EN EL MUNDO PARA FRACCIONAMIENTO DE PLASMA HUMANO 1990



CAPACIDAD INSTALADA: 15 MILLONES LT/ANO

FUENTE: HUMAN INSTITUTE; HUNGRIA

GRAFICA III-8

En América, se cuenta con una capacidad instalada para fraccionar plasma de 6.9 millones de litros anuales de plasma y actualmente se procesan 5.3 millones, 94.3% en los Estados Unidos de América: 2.1%; en Canadá y los países latinoamericanos procesan el restante 3.6% en 7 plantas con una potencia para procesar 257,000 litros por año. El factor de utilización en E.U.A. es del 80%.

Los países latinoamericanos con capacidad instalada para la producción de hemoderivados son:

GRAFICA III-9.

PAIS	CAPACIDAD INSTALADA miles de litros/año
México	12
Argentina	60
Brasil	182
Chile	3
	-----
	257

CUADRO III-2

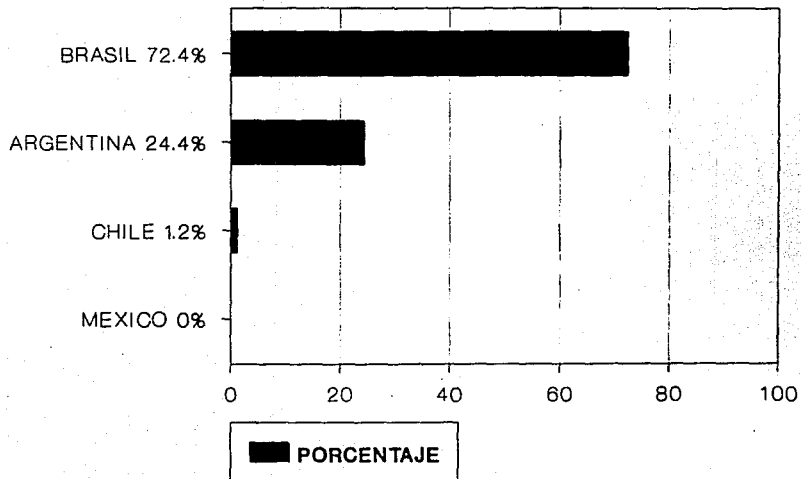
Fuente: Marketing Research Bureau

Las operaciones que se realizan por comercialización de fracciones de plasma en Latinoamérica son del orden de 43 millones de dólares anuales en promedio, para 1990.

En América Latina es notoria la participación de empresas extranjeras de origen europeo y/o estadounidense, siendo las principales: IMMUNO, HOECHST, CUTTER, BERNA, MERIEUX Y TRAVENOL. En 1988, IMMUNO era líder con 22% de participación, desplazando a HOECHST y CUTTER quienes habían sido líderes alternativamente hasta 1983. GRAFICA III-10.

México hasta 1988 tenía una capacidad para fraccionar 60,000 lts. de plasma al año. Actualmente la capacidad es de 12,000 lt. No obstante esta planta dejó de operar en 1989.

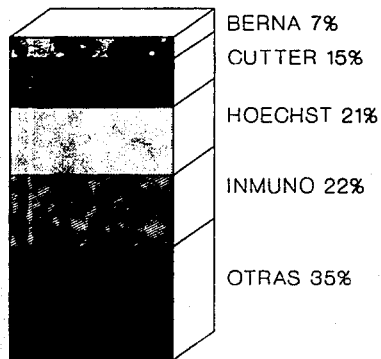
## CAPACIDAD INSTALADA EN AMERICA LATINA PARA FRACCIONAMIENTO DE PLASMA 1990



FUENTE: MARKETING RESEARCH BUREAU

GRAFICA III-9

## ESTRUCTURA DE LA OFERTA DE HEMODERIVADOS EN AMERICA LATINA



FUENTE: MARKETING RESEARCH BUREAU

GRAFICA III-10

## FABRICANTES DE HEMODERIVADOS CON LICENCIA DE USO EN USA

EMPRESA	ALBUMINA	INMUNOGLOBULINAS	FACTOR VIII
Alpha Therapeutics	X	X	X
Abbott		X	
Armour	X	X	X
Connaught	X	X	
Cutter	X	X	X
Cruz Roja	X		
Hyland	X	X	X
Immuno	X	X	X
Kabi		X	
Mass. St. Lab.	X	X	
Merck		X	
Michigan St. Lab.	X		
NY Blood Center	X	X	X
Ortho		X	
Sandoz		X	

CUADRO III-3

Fuente: Marketing Research Bureau y New York Blood Center

Actualmente Brasil posee la mayor capacidad instalada en América Latina: 182,000 litros por año y una utilización del 74.73% promedio en sus tres plantas.

Ello obedece a que la industria es intensiva en capital y tecnología y el mercado requiere un alto nivel de desarrollo de los servicios de salud.

## **3.2 MERCADO NACIONAL (8,20,21,23)**

En México, el empleo de hemoderivados es aún incipiente. El consumo per cápita representa una décima parte de lo que registran los países desarrollados, si bien en 1983 el mercado registró un valor de 13.6 millones de dólares, 70% mayor que el actual que es menor a 5 millones de dólares.

La disminución obedece a la indisponibilidad de los productos y a bajos precios: En términos de dólares, entre 1983 y 1990 los precios disminuyeron un 70% en promedio. Así el volumen cayó 40% en dicho período.

La mezcla de productos no ha variado significativamente. La albúmina es el producto principal con 60% del total, mientras que en 1983 representaba el 70% y en 1975 el 81%. En este período, el volumen cayó 35%. El crecimiento en la oferta de albúmina en el período 1974-1986 fue de promedio 28.3% anual.

Las inmunoglobulinas representan el 39% del mercado actual, contra 29% en 1983. No obstante, sus ventas cayeron de 4.7 a 1.5 millones de dólares en el período de 1983-1990, en tanto que su volumen disminuyó solo un 5%.

El Factor VIII se ha mantenido en 1% del consumo de hemoderivados. Existe una asociación de hemofílicos con 1,300 pacientes registrados aunque se estima un total de 4,000 en el país.

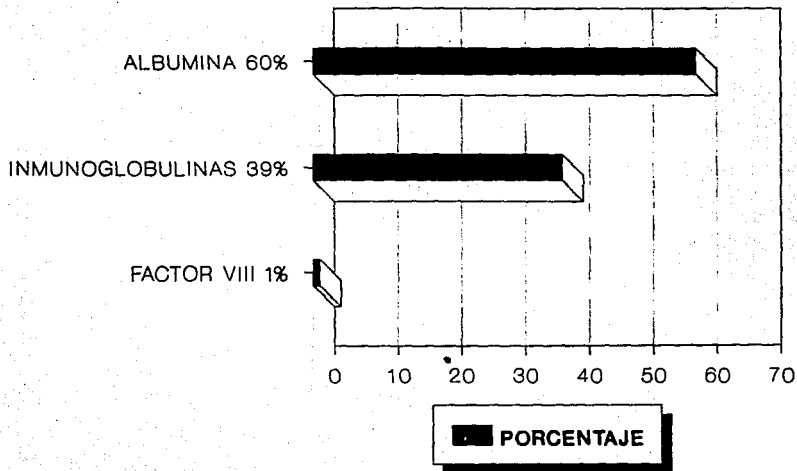
El consumo de este producto es apenas un 5% del que se requeriría para la población anterior; no obstante, su indisponibilidad hace que se siga recurriendo a los crioprecipitados. GRAFICA III-11 Y 12.

### **3.2.1 Oferta Nacional**

La oferta nacional de hemoderivados, se compone únicamente de las importaciones que realiza tanto el estado, como laboratorios privados, de producto envasado; situación desventajosa para el país, como se explicó en el punto 1.3.2. Actualmente la producción del país es nula.



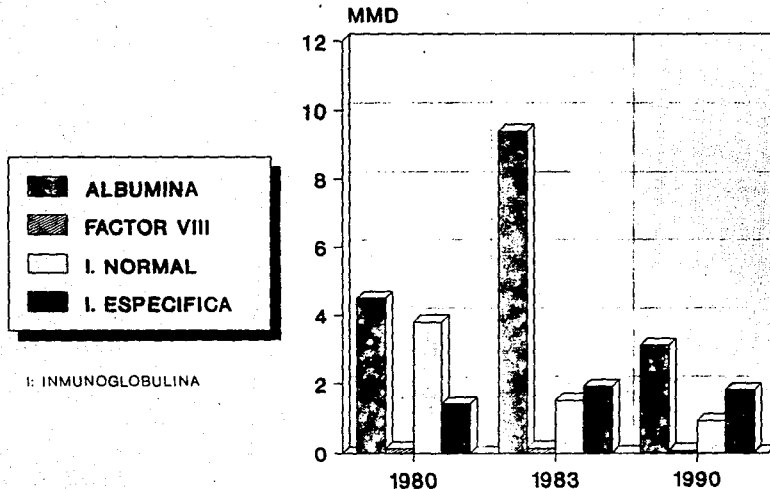
# CONSUMO NACIONAL DE HEMODERIVADOS ESTRUCTURA POR PRODUCTO 1990



FUENTE: GGBR-SSA

GRAFICA III- 11

# CONSUMO NACIONAL DE HEMODERIVADOS EVOLUCION POR PRODUCTO 1980-1990



FUENTE: GGBR-SSA

GRAFICA III-12

Laboratorios participantes en este mercado:

LABORATORIO	PRODUCTOS
Secretaría de Salud(*)	Albúmina, inmunoglobulina polivalente e inmunoglobulina anti D.
Cutter Laboratories de México S.A. de C.V. (&)	Albúmina, inmunoglobulina polivalente, inmunoglobulina anti D, antitetánica y antirrábica.
Cyanamid de México, S.A. de CV	Inmunoglobulina polivalente.
Hoechst de México, S.A. de CV.	Inmunoglobulina polivalente.
Laboratorios Dr. Zapata, S.A.	Inmunoglobulina, inmunoglobulina antitetánica.

(\*) Cuenta con planta de fraccionamiento de plasma, aunque se discontinuó la producción.

(&) Hasta 1989, contaba con planta de fraccionamiento de plasma, pero actualmente se encuentra desmontada.

Fuente: Secretaría de Salud

#### CUADRO III-4

La capacidad instalada en México hasta 1986 ascendía a 204,000 litros/año de fraccionamiento de plasma. En ese momento el país de mayor capacidad en Latinoamérica, distribuido entre varios oferentes.

El principal era:

-INDUSTRIAS BIOLÓGICAS MEXICANAS (IBM) con capacidad de producción de 144,000 litros anuales. Tenía un 70.5% de la producción.

Los participantes restantes en el período 1980-1986 fueron principalmente CUTTER, MERIEUX (Francia), HOECHST, TRAVENOL y la SECRETARÍA DE SALUD.

- Cutter, norteamericana, con capacidad de 48,000 litros/año, aunque solo envasa la mayor parte de sus productos, tenía el 23.5% de la producción.
- Travenol fue totalmente desplazado en 1986.
- Mérieux inicia su participación en 1983, para 1986 tenía el 9%.
- Hoechst interviene con el 1% pero con productos importados.
- La Gerencia General de Biológicos y Reactivos (GGBR), dependiente de la SSA, con capacidad para fraccionar 12,000 litros/año, pero con serios problemas de producción por instalaciones inadecuadas y falta de recursos. GRAFICA III-13

Hasta finales de 1986, la magnitud del mercado fue del orden de los 9 millones de dólares anuales. En 1987 se procesaron 20,244 litros: (7,800 en el Instituto Nacional de Higiene de la SSA. y 12,500 litros en Cutter Laboratorios de México, S.A. de C.V.). En este mismo año IBM cerró por problemas administrativos. Hasta entonces había sido líder en el mercado Nacional. Con la salida de dicha empresa, la capacidad instalada nacional se redujo en un 70.5%.

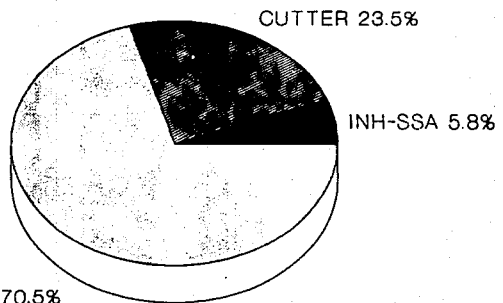
Esta situación se traduce en un mercado no atendido que equivale a 60,000 litros de plasma procesado, con un valor de 4.4 millones de dólares.

A partir de 1987, industrias como Mérieux, Hoechst y Travenol, realizaron importaciones de estos productos para ayudar a satisfacer la demanda nacional.

En el año de 1988 el Sector Salud realizó importaciones de albúmina por casi 200 mil frascos, cada uno con valor de 30 dólares, los que representa a precios internacionales una erogación de 6 millones de dólares y para 1990, la demanda fue de 234 mil frascos. GRAFICA III-14

Dichas importaciones son necesarias puesto que actualmente no existe capacidad instalada en el país para satisfacer la demanda de hemoderivados. Este fenómeno se ha acentuado desde el año de 1987 tras el cierre de Industrias Biológicas Mexicanas, hoy el mercado

# CAPACIDAD INSTALADA EN MEXICO PARA FRACCIONAMIENTO DE PLASMA 1986



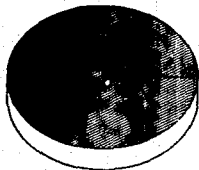
CAPCIDAD INTALADA 204 MILES DE Lts/Ano

FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
GGBR

GRAFICA III-13

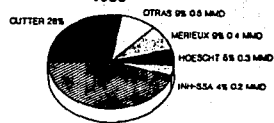
# EVOLUCION OFERTA NACIONAL DE HEMODERIVADOS

1990



IMPORTACIONES 100%

1996



IMPORTACIONES 23%

1997



IMPORTACIONES 68%

FUENTE: GGBR-SSA

GRAFICA III-14

nacional se encuentra en manos de las industrias francesas y la capacidad instalada en el país no rebasa la posibilidad de fraccionar 12,000 litros por año, únicas instalaciones para fraccionar plasma, pertenecientes al Instituto Nacional de Higiene de la S.S.A.

Laboratorios Cutter de México, contaba con una capacidad para fraccionar 48,000 litros de plasma por año y la del I.N.H. era de 12,000 litros de plasma; pero a partir de 1989, Laboratorios Cutter de México, S.A. de C.V. se retiró de la participación en el mercado de los derivados del plasma. GRAFICA III-15

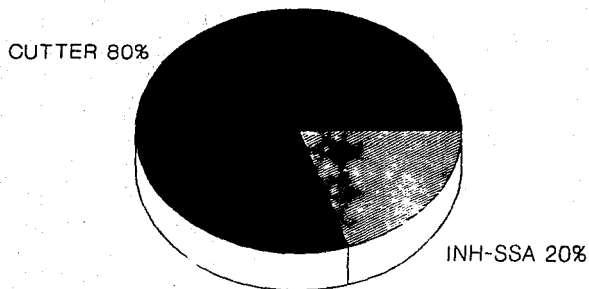
Una mayor oferta nacional, incrementaría el uso de fracciones plasmáticas, favoreciendo una mejor atención médica, para lo cual es necesario difundir y actualizar a los médicos sobre las bondades del uso de componentes sanguíneos, evitando el abuso de las transfusiones de sangre total, innecesarias y peligrosas.

La baja disponibilidad de hemoderivados obedece a la política de precios que prevaleció hasta 1986, que desestimuló con las cotizaciones más bajas del mundo su producción nacional. Por otra parte, la concentración del sistema de salud en dependencias gubernamentales, propició que las restricciones financieras impusieran un límite a la importación de hemoderivados. A partir de 1987 la política ha cambiado radicalmente, al establecer precios internacionales para el mercado interno.

### **3.2.2 Demanda Nacional**

La demanda de hemoderivados varía enormemente de acuerdo a las orientaciones terapéuticas de la profesión médica y se refleja en la calidad de los servicios prestados. Por ejemplo, Hungría, con 10 millones de habitantes emplea 2,000 kg. de albúmina por año, lo que llevado a la población de México de 85 millones de habitantes, equivaldría a 17,000 Kgs. de albúmina anuales. Como los frascos empleados son de 50 ml al 25% de concentración ( 1 Kg = 80 frascos ), la cifra equivalente de la demanda de Hungría para la población de México equivaldría a 1,360,000 frascos, cifra muy superior a la demanda actual.

# CAPACIDAD INSTALADA EN MEXICO PARA FRACCIONAMIENTO DE PLASMA 1988



CAPACIDAD INSTALADA 60,000 Lts/Año

FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
GGBR

GRAFICA III-15



Para proyectar la demanda de hemoderivados se consideraron los porcentajes de la población que han acudido a los servicios médicos del Sector Salud y que han requerido para su atención dichos productos.

En México el Sector Salud, Secretaría de Salud (SSA), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), los Institutos Nacionales de Salud y otras Instituciones Oficiales, es el mayor demandante de hemoderivados. Sin embargo, el sector privado, a pesar de que atiende solamente a un porcentaje menor de la población tiene un consumo superior per cápita.

La demanda nacional de hemoderivados se ha satisfecho parcialmente con producto de fabricación nacional. El déficit se agravó en 1987 con la salida del mercado de INDUSTRIAS BIOLÓGICAS MEXICANAS y se recurrió a importaciones.

En 1980 se consumieron en el país 150,000 unidades de albúmina, mientras que en 1983 el consumo fue del orden de las 278 mil unidades.

No se tienen datos precisos del consumo actual de albúmina con excepción del consumo del IMSS. Si esta Institución atiende alrededor del 43% de la población total, y utiliza el consumo per cápita de acuerdo a los datos del IMSS, la demanda actual estimada sería de 240,000 frascos por año. En la realidad, la demanda aun es menor en virtud de que no se emplea albúmina en todas las subunidades de atención médica.

Estos datos se corroboran, ya que para 1988 el Instituto Mexicano del Seguro Social programó compras de albúmina del orden de 173 mil unidades, siendo esta Institución la que representa del 70% al 90% del consumo del Sector Salud. La SSA captó una demanda del Sector Público para 1988 de 130,000 frascos, además de la que emplea el sector privado que pudiera aproximarse a 50,000 frascos.

Se estima la actual demanda de dicho Sector en 220 mil unidades de albúmina que equivalen a 125,000 litros de plasma procesado, con valor a precios internacionales de 16,346 millones de pesos. El Sector consumiría para el año 2000 553,200 unidades de albúmina.

### **3.3 MERCADO POTENCIAL (8,23,46)**

#### **3.3.1 Mercado Nacional**

El análisis del comportamiento histórico de la demanda nacional de hemoderivados durante el período de 1980 a 1990, conforma un mercado de referencia para las estimaciones de requerimientos futuros.

Si se considera el consumo histórico nacional, es posible construir tres escenarios de demanda interna: el primero tendría una magnitud de 150,000 unidades anuales (pesimista) y el segundo y tercero serían de 181,000 y 278,000 unidades de plasma, respectivamente.

Los pronósticos de demanda de albúmina para el período de 1990 al año 2000, señalan que en el período se espera que los requerimientos pasen de 190 mil frascos al inicio, a 350 mil al término. Sin embargo, la demanda potencial debe alcanzarse a través de un esfuerzo doble, orientado por un lado a elevar la producción y/o disponibilidad de albúmina a nivel nacional, y por el otro lado a elevar la demanda del producto a través de una actualización y orientación a la profesión médica.

Lo anterior permitirá incrementar la calidad de atención a partir de una disminución de las transfusiones de sangre completa, evitando sus riesgos inherentes y aprovechando racionalmente la sangre obtenida por donaciones altruistas al emplear sus diferentes componentes en los pacientes de acuerdo a los requerimientos terapéuticos y además, al aplicar hemoderivados, aprovechando sus ventajas de alta calidad sin riesgos por ser productos inocuos.

En el caso de la inmunoglobulina humana polivalente o normal, se considera que el biológico sea demandado por el 0.75% de la población, es decir 600,000 frascos/año, sin embargo, mayores cifras se consumen por el sector privado que por el sector público, lo que refleja importantes diferencias de criterios en su aplicación.

En cuanto a la inmunoglobulina Anti D, la demanda del IMSS es de alrededor de 7,000 frascos por año, por lo que la demanda nacional debería ser de aproximadamente 16,500 frascos. La demanda real de

este producto también es muy superior en el sector privado, lo que indica que este bien solo se está aplicando en pocos de los casos en que se recomienda profilácticamente.

La demanda del factor VIII de coagulación esta en relación al número de hemofílicos existentes en el país, que se calcula en 4000. El número de frascos a consumirse a nivel nacional no es muy elevado, pero su alto precio y gran aceptación internacional lo hacen sumamente atractivo desde el punto de vista financiero y social.

Se estima para el año 2010, ventas de 406,500 frascos de hemoderivados.

### **3.3.2 Mercado Internacional**

#### *a) Oportunidades de exportación*

Las oportunidades en hemoderivados se presentan en nichos en el comercio internacional y por factores estructurales que se traducen en ventajas competitivas.

La demanda de albúmina y otros hemoderivados es mucho más alta en los países desarrollados. Nichos para la venta, radican en países de alto consumo pero sin producción doméstica: el sudeste asiático y latinoamérica.

Aunque ambas regiones son objeto de fuerte competencia, constituyen una oportunidad para fabricantes que estén en condiciones de competir a base de precios.

Resulta de gran interés el mercado latinoamericano ya que tiene un potencial de crecimiento muy elevado, a pesar que ha declinado el mercado y está sujeto a precios bajos. Salvo las pequeñas plantas de Córdoba, Argentina, Belén, Brasil y Cuba, no hay oferta local, siendo un mercado prácticamente virgen y natural para las exportaciones de la planta, materia de este estudio. Se abastece a través de distribuidores de varias empresas europeas y una norteamericana.

La población latinoamericana, que es de mas de 420 millones de habitantes, ofrece un mercado de tamaño atractivo: 43 millones de

dólares (40). Este será el grupo blanco que deberá absorber la producción a exportar.

Bajo la premisa de un escenario moderado, se destinará el 75% de la producción del proyecto al mercado nacional y el 25% se exportará a Latinoamérica con un esfuerzo de penetración en dicho mercado del 4%, es decir 1.5 millones de dólares, conservadoramente.

En suma, hay un atractivo mercado por atender.

### 3.4 PRECIOS

Existe un amplio rango de variación en los precios internacionales de hemoderivados.

TENDENCIAS DE LOS PRECIOS INTERNACIONALES  
DE HEMODERIVADOS  
dólares/frasco

	1980	1984	1987	1990
Albúmina	29.0	35.0	33.3	32
Factor VIII	25.0	38.0	45.0	
Inmunoglobulina Normal	3.7	2.4	2.1	0.9

Fuente: Human Institute de Hungría

CUADRO III-5

La causa de este comportamiento reside en la escasez y sobreoferta que periódicamente se presentan en el mercado. Este fenómeno y la variación de precios entre países determinan la intensidad de la competencia a nivel regional.

De igual forma en productos de alto volumen y consumo creciente y en los de alto valor agregado con costos marginales.

Dentro de los primeros destaca la albúmina, que en América Latina tiene un consumo de 17.6 millones de dólares. Entre los segundos, el Factor VIII representa la mayor oportunidad con un mercado de 7.7 millones de dólares y un crecimiento medio de 11.1% anual.

Los hemoderivados que se produzcan con la calidad farmacológica que asegure un control de calidad estricto tienden a ser mas demandados y por lo tanto a tener un precio mas elevado.

Los precios en México vigentes son similares a los del Mercado internacional.

### **3.5 ESTRATEGIA DE COMERCIALIZACION**

Para dirigir la Secretaría de Salud la política de salud nacional, deriva acciones para mejorar la atención a la salud en materia de hemoderivados en los servicios de hemoterapia (empleo creciente de hemoderivados) y racionalización de la sangre, lo que propicia una mayor demanda de los productos de la empresa.

En los 57 hospitales generales del IMSS, se proporciona la mayor parte de los servicios quirúrgicos y de medicina interna en el país y se consume la porción mayoritaria de albúmina e inmunoglobulinas.

El consumo del Factor VIII se concentra en los cinco Centros Médicos de Especialidades, también del IMSS, donde se imparte normalmente el tratamiento para la hemofilia.

La demanda del sector público es administrativamente complicada y en ocasiones es afectada por cambios inesperados de orden presupuestal. El procedimiento mas común es el concurso, donde a menudo se hace la partición del pedido entre los oferentes.

Las compras del sector privado son esporádicas y heterogéneas, basadas en requerimientos normalmente poco precisos. Son canalizadas a través de 400 grandes mayoristas especializados por líneas de productos.

Este proyecto podría captar el 100% del mercado nacional ya que no hay competencia en cuanto a producción.

### ***Canales de exportación***

Los canales de exportación pueden establecerse a través de contactos con organismos internacionales como la OPS y la ONUDI, estos representan un canal efectivo para establecer relaciones comerciales con los gobiernos de otros países, cuyos Ministerios de Salud requieren de los productos de la empresa, sin menoscabo de contar con las comercializadoras dedicadas a la distribución de productos farmacéuticos en mercados locales.

CAPITULO IV

**INSUMOS Y MATERIA PRIMA**

#### **4.1 DISPONIBILIDAD (8)**

La mayoría de las materias primas están disponibles en el mercado nacional o pueden importarse directamente sin restricciones. La principal materia prima es la sangre.

El plasma obtenido de la sangre y empleado a nivel mundial para la elaboración de hemoderivados, es captado bajo cuatro mecanismos básicos, orientados a la utilización racional de este recurso: Plasmaferesis (53%), sangre fresca (22%), sangre envejecida (17%) y sangre extraída de placentas (8%). GRAFICA IV-1

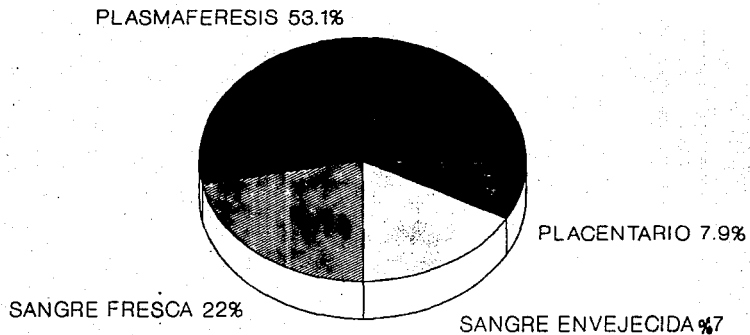
En el mundo se fraccionan 12 millones de litros de plasma anualmente, dato que muestra la importancia de este proceso; así como la rentabilidad del proyecto.

El 66.5% de las empresas elaboradoras de Hemoderivados a nivel industrial, obtienen su materia prima principalmente por Plasmaferesis, retribuyendo al donante el paquete celular; el 14% de estas industrias a partir de sangre envejecida; el 9.2% de sangre fresca y el 10.4% a partir de placentas. GRAFICA IV-2

En las organizaciones no lucrativas, la captación de plasma para el fraccionamiento está orientada al aprovechamiento integral de la sangre fresca y envejecida, acopiada por donación altruista.



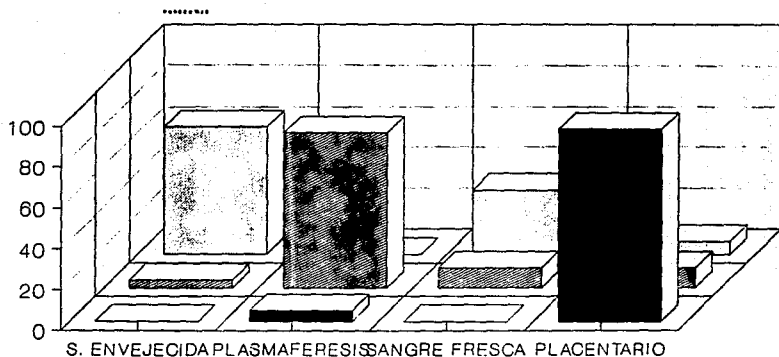
## FUENTES DE PLASMA PARA FRACCIONAMIENTO



FUENTE: HUMAN INSTITUE HUNGRIA

GRAFICA IV-1

## FUENTES DE OBTENCION DE PLASMA DE DIFERENTES INDUSTRIAS



FRANCIA MERIEUX

ALEMANIA HOECHST

HUNGRIA NIHBT

FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
HUMAN INSTITUTE; HUNGRIA

GRAFICA IV-2

En México, a partir de 1987, con las modificaciones a la Ley General de Salud, la Plasmaferesis queda excluida.

### *Ley General de Salud*

Modificaciones publicadas en el Diario Oficial de la Federación. Mayo 27 de 1987.

**Artículo 332.** "La sangre humana solo podrá obtenerse de voluntarios que la proporcionen gratuitamente y en ningún caso podrá ser objeto de actos de comercio."

**Artículo 333.** "Los órganos y tejidos de seres humanos, incluyendo la sangre y hemoderivados, no podrán internarse o salir del territorio nacional sin permiso previo de la Secretaría de Salud, aplicándose, en lo conducente, a las disposiciones del Capítulo XIII del Título Décimo Segundo de esta Ley."

Los permisos para que la sangre y hemoderivados pueda salir del territorio nacional, se concederán siempre y cuando se hayan satisfecho las necesidades de ellos en el país, salvo casos de emergencia.

### *Implicaciones*

Experiencias a nivel mundial muestran la existencia de la utilización de mecanismos como Plasmaferesis via donación pagada y altruista enmarcados de manera armónica dentro de los programas estrictos de control de SIDA y Hepatitis B.

Las modificaciones a la Ley General de Salud, cumplen con el propósito de asegurar un control sanitario por parte del Estado en materia de sangre, especialmente en la protección a la población, del contagio del SIDA y Hepatitis B.

Sin embargo, la Ley General de Salud no prevee el mecanismo económico bajo el cual podrían abastecerse de plasma a nivel industrial las plantas fraccionadoras.

Dentro del marco de la Ley General de Salud, el abrir un espacio que considere el autorizar la práctica de Plasmaferesis de manera exclusiva a Centros del Sector Público, permitiría, por un lado que la

Ley cumpla con el mismo propósito de control sanitario y por otro sería un mecanismo adecuado para el abasto de plasma.

Existen 185 centros de recolección de sangre en las clínicas y hospitalés del IMSS, el ISSSTE y la Secretaría de Salud. El Centro Nacional de Transfusión Sanguínea (CNTS) que es un organismo de la Secretaría de Salud, sirve como laboratorio de referencia y coordina las operaciones técnicas de los bancos de sangre de las instituciones mencionadas.

Adicionalmente, la Cruz Roja Mexicana cuenta con 7 centros y otros 100 corresponden a bancos de sangre privados, todos ellos también bajo la coordinación del CNTS.

Ya que de acuerdo a la Ley General de Salud la recolección y distribución de sangre humana está reservada al Sector Salud, se puede tratar por este medio de garantizar el abasto oportuno y suficiente de plasma mediante un convenio concertado con el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, organismo rector de esta actividad a nivel nacional.

Basados en información de dicho centro y en análisis realizados para la ejecución de este documento, se ha encontrado que la capacidad nacional instalada para captación de sangre es suficiente para satisfacer las necesidades de este tejido al Sector Salud y que además también es suficiente para abastecer de plasma a una planta fraccionadora de la magnitud proyectada en este estudio.

La captación actual de sangre por el Sector Salud es de 450 mil unidades de sangre total (UST) por año; de estas, 315 mil representan las necesidades reales de sangre y sus fracciones para uso terapéutico. Sin embargo, debido al uso irracional de la sangre, actualmente se consumen las 450 mil UST. Si esta sangre se fraccionara para darle un uso óptimo, se dispondría de 135 mil UST equivalentes a 32,700 litros de plasma por año que podrían ser utilizados por la planta fraccionadora. Esta cifra representa el 22% de los requerimientos de la planta en su primera etapa.

Bajo este esquema, la planta demandaría como máximo 452 mil UST adicionales; ésto representa un esfuerzo de captación equivalente a

duplicar la captación nacional. 46.5 centrifugas refrigeradas con una capacidad y eficiencia individual de 3,221 litros de plasma/año serían suficientes para obtener los 150,000 litros de plasma anuales proyectados. CUADRO IV-3

El programa de suministro de plasma a esta planta, comprende un período de aproximadamente 4 años que se estima suficiente para incrementar la captación actual, a fin de alcanzar una meta que cubra con tales requerimientos.

La captación actual en términos de disponibles es de 529 mil unidades de una población de 25 millones de donadores potenciales, es decir, el 2% (ya incluido un 15% de rechazos).

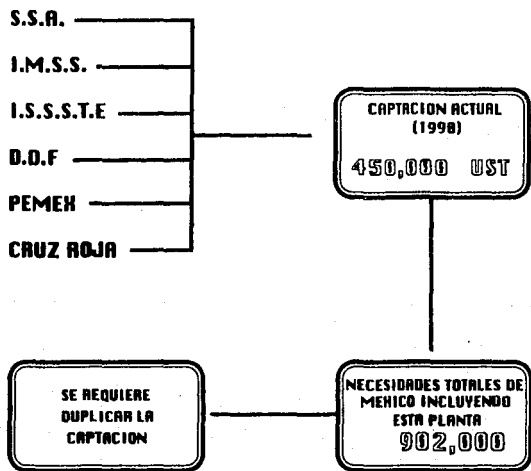
Respecto a esto último, se determinó que los equipos de algunos Centros de Captación deberían ser reemplazados o reparados. Sin embargo, lo que realmente es necesario hacer para que esto sea posible, es incrementar de manera planificada los niveles de captación y acopio de sangre obtenida por donación altruista. Esto implica contar con la buena voluntad de todo el Sector Salud, para que México cuente con una planta propia.

Cabe mencionar, que en el mundo entero existen noventa y un plantas fraccionadoras de plasma, con una capacidad promedio anual de 142,182 litros/año. Este tamaño representa el promedio económico y a su vez es una demostración de la factibilidad de captación de ese volumen de plasma.

Así mismo, el análisis del plan de abasto de plasma del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), quien coordina la captación a través de los centros de recolección de la SSA ubicados en el área metropolitana, expresa que estos incrementarían su recolección de sangre sin necesidad de inversión adicional hasta su capacidad instalada, mostrando la factibilidad de proveer a esta planta con el 75% del plasma anual.

Si se incluyeran en este esfuerzo a los centros ubicados en el resto de la República y otras instituciones del Sector Salud, se rebasaría por mucho el volumen de plasma requerido o bien se aminoraría dicho esfuerzo para la SSA (área metropolitana).

## CAPTACION DE UNIDADES DE SANGRE



FUENTE: CENTRO NACIONAL DE TRANSFUSION SANGUINEA

Bajo el esquema anterior, el esfuerzo de abasto de plasma recaerá directamente sobre la Secretaría de Salud. Sin embargo, una alternativa viable es que este esfuerzo sea compartido con otras instituciones del Sector Salud: IMSS, ISSSTE, CRUZ ROJA, permitiéndose a esta planta establecer convenios individuales con cada uno y de esta forma no se mantenga como elemento pasivo, sino tome parte activa en la obtención de sus propias materias primas.

Cabe mencionar, que esta planta puede adecuar el tamaño y desarrollo de su planta a la capacidad de abasto del plasma, y de las negociaciones de la misma empresa con sus proveedores.

Es necesario considerar que la producción de Factor VIII requiere disponer de plasma fresco, en virtud que dicho factor debe ser obtenido dentro de un máximo de 6 horas después de la donación. Las prácticas deberán adaptarse para cumplirlo.

El plasma que se capte, será producto de la racionalización del uso de la sangre, que comprende como uno de sus objetivos fundamentales el empleo de hemoderivados con calidad farmacológica como sustituto de la sangre completa para elevar la calidad de atención médica.

En relación con el aspecto económico del suministro de plasma, el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea de la SSA, estimará el valor de su captación y bajo esta estructura, la empresa retribuirá a la SSA el costo que representa el coleccionar, controlar, analizar y almacenar cada litro de plasma que le sea suministrado a la planta; de esta manera, a la SSA no le costará captar sangre y su aportación consiste en el esfuerzo de coordinación y seguimiento al programa de captación que cada centro u hospital haya comprometido.

Hasta el momento, se ha utilizado para el análisis económico del proyecto, cifras de costo estimadas por el CNTS y también se ha considerado el valor del plasma envejecido en Norte América, el cual es alrededor de los 20 dólares/litro dependiendo de la oferta y de la demanda de aquel país.

#### **4.2 ASPECTOS ECONOMICOS DE LA CAPTACION DE SANGRE PARA LA OBTENCION DE PLASMA. (8.28.42)**

Como en cualquier otra de las actividades económicas del ser humano, la captación y acopio de sangre, ya sea para su uso como tal o para la obtención de plasma y otros derivados, implica un costo, aun en el caso de México, donde por ley, debe ser voluntaria y gratuita; es decir, el donante no recibe retribución alguna a cambio de su sangre.

Para la obtención de sangre y plasma, se requiere contar con una organización e infraestructura especializadas, que consiste en:

- Instalaciones arquitectónicas.
- Recursos humanos especializados.
- Servicios como agua, energía eléctrica, comunicaciones, etc.
- Equipo y mobiliario.
- Refacciones y mantenimiento.
- Materiales, reactivos, suministros, etc.

Todo en conjunto representa una inversión, gasto o costo, ya sea directo o indirecto, el cual de alguna manera quedará incluido en el costo para captar un determinado volumen de sangre. En los Estados Unidos de Norteamérica, y en otros países en donde si se retribuye al donante con un pago en efectivo, habría que sumar éste a dicho costo.

Si la inversión que se realiza para captar sangre, se analiza estrictamente, ésta debiera ser recuperada después de un determinado tiempo, pero esto solo ocurrirá si el producto final, la sangre y cualquiera de sus fracciones, se distribuyen a los usuarios a un costo o valor equivalente o superior al importe que se erogó para captarla y hacerla disponible. Si se distribuye por debajo de este costo, la inversión poco a poco se pierde, ocurriendo un proceso de descapitalización y llegaría un momento en que el centro de captación no tendría recursos para solventar ninguno de sus gastos.



En nuestro país, de acuerdo con la Ley General de Salud, en las modificaciones a los Artículos 332 y 333 publicadas en el Diario Oficial de la Federación (mayo 27 de 1987), el Estado debe asumir la responsabilidad de captar la sangre y ponerla a disposición del paciente que la requiera con fines terapéuticos. Todo lo cual, implica que el Estado a través del presupuesto que otorga a los Centros de captación del Sector, absorba el costo correspondiente, dado que la sangre y sus fracciones son gratuitas para el usuario.

En esta forma, la sangre es subsidiada por el Estado a partir de las modificaciones a los Artículos antes mencionados. Sin embargo, la Ley General de Salud, no prevee el mecanismo económico bajo el cual podrían abastecerse de plasma a nivel industrial las plantas fraccionadoras que elaboran derivados del plasma.

El volumen de plasma que proyecta consumir esta planta es de 150 mil litros por año, este volumen es equivalente a 600-750 mil unidades de sangre anualmente (considerando que por cada litro de plasma se requiere captar de cuatro a cinco unidades de sangre).

Para captar este volumen de sangre, es preciso que los centros de captación operen a su máxima capacidad y eficiencia, de esta forma el costo para obtener cada litro de plasma se estima que debiera ser inferior al actual y al de Norteamérica, dado que en dicho país además de pagar al disponente, los salarios de los recursos humanos son mayores comparados con los de México.

El CUADRO, IV-4 plantea una estimación de la "*capacidad nacional instalada para fraccionamiento de sangre total*" que puede ser utilizada para la obtención de plasma. La capacidad ha sido medida en términos del número de centrifugas existentes en el Sector Salud, ya que la centrifuga es utilizada para fraccionar la sangre total en sus componentes: paquete celular, plasma y plaquetas.

Para calcular la capacidad de una centrifuga se tomaron las siguientes premisas: el 80% de utilización de los recursos, semana de cinco días laborables y ocho horas por un solo turno, centrifuga refrigerada con cabezal para seis camisas que puede rendir 2.24 litros de plasma por hora; un litro de plasma se obtiene a partir de cinco unidades de sangre.

**CAPACIDAD NACIONAL INSTALADA DE  
FRACCIONAMIENTO DE SANGRE TOTAL  
1990**

INSTITUCION	DISTRITO FEDERAL		ESTADOS	
	No. DE CENTRIFUGAS *	CAPACIDAD ** TOTAL EN LTS/MES DE PLASMA	No. DE CENTRIFUGAS *	CAPACIDAD ** TOTAL EN LTS/MES DE PLASMA
SSA	16	5,728	12	4,296
IMSS	11	3,938	29	10,382
ISSSTE	5	1,790	3	1,074
CRUZ ROJA	1	358	12	4,296
OTRAS	6	1,790	8	2,864
<b>SUBTOTAL</b>	<b>38</b>	<b>13,604</b>	<b>64</b>	<b>22,912</b>
<b>T O T A L</b>				<b>36,516</b>

ELABORADO CON DATOS PROPORCIONADOS POR EL  
CENTRO NACIONAL DE TRANSFUSION SANGUINERA.

**TOTAL NACIONAL 102 CENTRIFUGAS**

\* CENTRIFUGA REFRIGERADA. Cabezal c/6 camisas (2.24 lts/hr)

\*\* Litros de plasma (semana de 5 días, 1 turno)

CUADRO IV-4

El cálculo de la capacidad nacional, en base al número de centrifugas que existen en el Sector Salud, arrojó un valor mensual de 36,516 litros de plasma (438 mil litros de plasma por año).

En la actualidad los centros de captación operan de acuerdo con las necesidades de sangre para uso terapéutico, lo cual implica que en algunos casos no existe la necesidad de trabajar a máxima capacidad, lo que se refleja en un costo unitario más elevado.

La empresa formada, deberá manifestar al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea de la SSA, que con el objeto de fijar en el Convenio de suministro de plasma el costo por litro de esta materia prima, debería ser estimado bajo el volumen de captación proyectado a consumir por la planta.

La fuerza impulsora de las actividades económicas, es en buena medida la utilidad o beneficio que de ellas se derivan, de tal forma, para cualquiera de los centros de captación de sangre, el incrementar su volumen de captación al volumen que requerirá la planta, debe a cambio recibir un beneficio o estímulo, ya que sin esto es muy probable que no se lograra obtener el volumen de plasma requerido.

Por esta razón, la planta productora deberá revisar los costos de obtención de la cantidad de plasma necesaria para operar una planta con capacidad para fraccionar 150 mil litros por año y encontrar al mismo tiempo un mecanismo que permita beneficiar a los centros de captación del Sector.

#### **4.2.1 Estructura del costo unitario de captación de sangre**

En la estructuración del costo unitario de captación de sangre, se incluyen los siguientes conceptos de gasto:

##### *a) Recursos Humanos*

- Administración
- Técnicos: examen médico, extracción, pruebas de laboratorio, control, registro y fraccionamiento.

Importe \$ 5,399.00/UST

*b). Materiales*

- Bolsas triples
- Alcohol, algodón, desinfectantes, etc.
- Diversos

Importe \$ 8,878.00/UST

*c) Reactivos para determinación de:*

- Grupos sanguíneos del Sistema ABO
- Sistema Rh
- Hemoglobina
- Micro hematócrito
- Hepatitis B
- V.D.R.L. o P.R.R. (Sífilis)
- H.I.V. (S.I.D.A.)

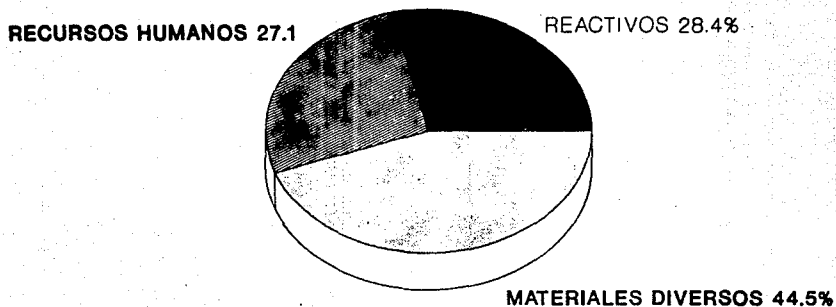
Importe \$ 5,672.00/UST

De tal forma que el importe total por estos conceptos es de \$ 19,949.00 por unidad de sangre total captada. CUADRO IV-5

El costo unitario del plasma se calcula a partir del costo de la unidad de sangre total, de la siguiente forma:

Dado que la sangre total puede ser fraccionada, utilizando una centrífuga, en tres componentes: paquete globular, plasma y plaquetas, los gastos para colectar una unidad de sangre se reparten entre las tres fracciones que se obtienen de ésta. Así, la tercera parte del costo de una unidad de sangre total, más el gasto en recursos humanos para fraccionarla (\$ 2,052.00/UST) representan el costo de una unidad de plasma (aproximadamente 220 - 250 ml.)

# ESTRUCTURA DEL COSTO UNITARIO DE SANGRE TOTAL



GRAFICA IV-5

Costo de captación por unidad	\$ 19,949.00
La sangre se divide en tres componentes	/ 3
	-----
Costo por fracción.	\$ 6,649.60
Gasto en recursos humanos para fraccionamiento.	+ \$ 2,052.00
	-----
Costo por unidad de plasma	\$ 8,701.60

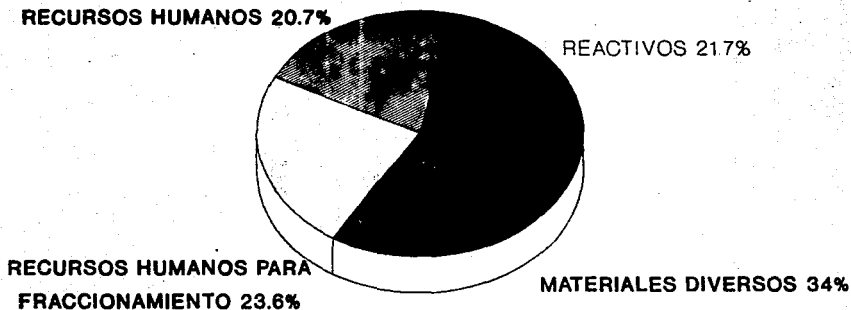
Bajo esta estructura de costo y tomando como premisa, que por cada litro de plasma se requieren de 4 a 4.5 unidades de sangre; el costo de un litro de plasma puede ser de \$ 34,804.00 a \$ 39,157.20, dependiendo del rendimiento que se obtenga. CUADRO IV-6

Un estudio más profundo deberá considerar un análisis de otros factores que inciden en el costo indirecto de obtención de plasma, como depreciación de equipo y servicios entre otros.

Por otra parte los importes considerados en la estructuración del costo unitario, se determinaron a partir de los registros del CNTS. Este Centro en particular, por sus funciones, no es representativo de los Centros de Captación ubicados en todo el país. Así, se considera necesario afinar los siguientes aspectos:

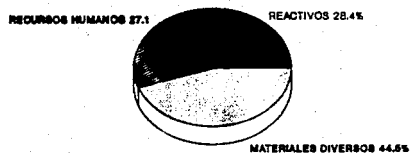
- a) Establecimiento de una equivalencia entre litro de plasma, unidad de plasma y unidad de sangre total, determinada a partir de una muestra representativa, tomada al azar de varios Centros de Captación.
- b) Definir la estructura del costo unitario del plasma, considerando todos los costos fijos y variables a partir de uno o varios Centros de Captación que sean representativos de los que se encuentran instalados en toda la República y si ésto no fuera posible, cuando menos, de aquellos ubicados dentro del Area Metropolitana.
- c) Diferencias entre los costos unitarios del plasma envejecido y fresco-congelado.

# ESTRUCTURA DEL COSTO UNITARIO DEL PLASMA (LITRO)



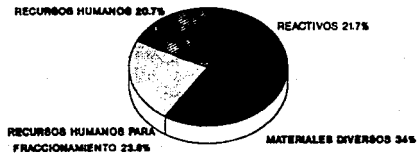
GRAFICA IV-6

### ESTRUCTURA DEL COSTO UNITARIO DE SANGRE TOTAL



GRAFICA IV-4

### ESTRUCTURA DEL COSTO UNITARIO DEL PLASMA (LITRO)



GRAFICA IV-5

ELABORADO CON DATOS DEL CNTS



En Estados Unidos de Norteamérica, el precio del plasma envejecido es de 25 a 28 dólares por litro y del fresco congelado de 50 a 55 dólares. La mayor parte de este plasma proviene de Plasmaferesis y el costo incluye el pago de 10 a 12 dólares por cada extracción de 500 ml de plasma.

En esta forma, tanto el que abastecerá el plasma, como el que lo recibirá, tendrán la suficiente confianza de un intercambio justo y benéfico para ambas partes.

### **4.3 COSTO DE OTROS REACTIVOS**

El costo de los reactivos tiene amplias fluctuaciones, y naturalmente responde al comportamiento general del mercado de productos, por lo que no es prudente hacer definiciones terminantes en cuanto al precio de los reactivos.

El factor importante en este caso, no es tanto el precio del producto en forma puntual, sino su disponibilidad en el mercado en cualquier tiempo. Para el caso que nos ocupa, es posible asegurar que el mercado nacional se encuentra perfectamente provisto para satisfacer la demanda de reactivos requeridos por el presente proyecto.

El costo de sangre, se ha calculado, como se explicó en puntos anteriores y es la materia prima que mas incide en el costo de los hemoderivados.

### **4.4 MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO**

Los materiales de acondicionamiento que se utilizan para el envasado del producto terminado son: frascos de vidrio, tapones de hule sintético, retapas de aluminio, etiquetas, cajas de cartón, tarimas de plástico y de madera.

Los frascos de vidrio se comercializan contenidos en cajas de cartón y acumulados sobre tarimas de madera, debidamente flejados.

Los tapones de hule sintético y retapas de aluminio se comercializan en bolsas de polietileno, las etiquetas en cajas de cartón y las cajas de cartón en pacas flejadas sobre tarimas de madera.

La descarga de los materiales se lleva a cabo en el patio de maniobras de la planta, de donde se envían por medio de montacargas o carros transportadores al almacén de insumos.

#### **4.5 TRANSPORTE, COMERCIALIZACION Y RECEPCION** (5.28.31.42)

##### *a) Plasma*

El transporte del plasma se lleva a cabo desde los centros de acopio a la planta de fraccionamiento en vehículos con sistema de refrigeración integrado a una temperatura de 18 ° C.

El plasma viene envasado (generalmente) en bolsas de material plástico con un contenido promedio aproximado de 200 ml. por unidad .

La recepción del plasma en la planta de fraccionamiento deberá realizarse en el menor tiempo posible, en un área de descarga preestablecida con condiciones ambientales controladas, de donde se envían a una cámara de congelación en donde se almacenará a una temperatura de - 40 ° C  $\pm$  2 grados.

##### *b) Alcohol*

El alcohol se comercializa a una concentración del 96% V/V, y en caso de utilizar grandes volúmenes se vende en carros tanque (pipas) con capacidad de 22,000 y 44,000 lts.

El alcohol se descarga del carro tanque conectando a la tubería de descarga, una tubería de material plástico reforzado, que se conecta a su vez a una bomba (tipo centrífuga) portátil, la cual efectuará la operación de descarga del carro tanque al tanque de almacenamiento de alcohol.

### *c) Reactivos Químicos*

A continuación se describe una relación de los principales reactivos químicos utilizados durante el fraccionamiento y formulación del producto terminado: ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO, ACIDO ACETICO, CLORURO DE SODIO, BICARBONATO DE SODIO, CAPRILATO DE SODIO, HIDROXIDO DE SODIO, GLICINA, ACETIL TRIPTOFANATO DE SODIO Y TIMEROSAL, todos ellos como reactivos de grado analítico.

Las sales de sodio generalmente presentan una estructura física, sólida, por lo que se comercializan en bolsas de polietileno que a su vez, se introducen en tambores de metal, bultos o cuñetes de cartón en diferentes presentaciones de contenido neto.

Los reactivos químicos como ácido acético y timerosal presentan una estructura líquida por lo que su forma de comercialización es en tambores, bidones o garrafones en diferentes presentaciones de contenido neto.

La descarga de los reactivos se lleva a cabo en el punto de maniobras de la planta de fraccionamiento de donde se envían por medio de montacargas o carros transportadores al almacén de reactivos químicos.

### *d) Agua*

El agua que se utiliza en el fraccionamiento o en la formulación del producto terminado se considera un insumo del proceso y para esto debe reunir ciertas características que la hacen diferente de otros tipos de agua utilizados en la planta.

Agua libre de pirógenos, grado inyectable, obtenida por destilación múltiple en un destilador de múltiple efecto y que circula en un circuito cerrado formado por una red de tuberías y tanque de almacenamiento en material de acero inoxidable 316, el almacenamiento del agua deberá ser a una temperatura de 87 ° C para mantener sus características particulares.

#### **4.6 ALMACENES Y MANEJO DE MATERIALES (5,19,23,28,42,66)**

Todas las etapas de la manufactura de derivados plasmáticos, requieren de un manejo y almacenamiento adecuado para prevenir la contaminación y crecimiento de microorganismos para proteger la identidad e integridad de las proteínas y para conservar la actividad biológica y seguridad de los productos; es por ello que el personal de recepción y almacenes, donde se guardan las sustancias y materiales debe estar capacitado para evitar confusiones y contaminaciones en el manejo de los mismos.

Debe existir una clara delimitación en el almacenamiento de productos similares.

Todos los productos deben encontrarse perfectamente identificados y etiquetados, incluyendo el número de lote.

##### **4.6.1 Almacenes de Materia Prima**

Los almacenes deben cumplir con los siguientes puntos:

- 1) Deberán estar planeados y contruídos de modo que no puedan penetrar en ellos animales (ratones, ratas, insectos, etc).
- 2) Las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas y sin grietas, no deben desprender partículas y serán fáciles de limpiar, o si es preciso de desinfectar.
- 3) Deberán tener altura, ventilación, espacio, control ambiental e iluminación (100-150 luxes) adecuados.
- 4) Regulación de temperatura y humedad cuando sea necesario ( $22 \pm 2$  °C; 60% HR).
- 5) Las tarimas y anaqueles estarán separados de 60 - 80 centímetros entre sí, de los muros y 10 centímetros separados del piso, deberá hacer andenes separados para la entrada y salida de materiales de 3 metros de ancho entre estibas.

6) Se deberá contar con el equipo adecuado para el correcto manejo de los materiales almacenados (montacargas, carros transportadores, polipastos, guías, etc.).

7) Los almacenes no deben servir simultáneamente de locales de fabricación, empaque o sitios de estar. Tampoco han de usarse como pasillos generales.

El almacén de materias primas debe estar dividido en las siguientes áreas:

1) Area de recepción

2) Area de muestreo

3) Area de almacenamiento

A) CUARENTENA

B) APROBADO

C) RECHAZO

D) OBSOLETOS

E) PARA MATERIAS PRIMAS  
CONTROLADAS

4) Area de pesadas o dispensario (esta área es exclusiva para los almacenes de plasma y reactivos químicos)

*1) Area de recepción*

En esta área se comprueban los datos que corresponden a la identificación de plasma, reactivos químicos y materiales, que se reciben de acuerdo a la orden de compra.

La persona o personas que reciban las sustancias o materiales deben inspeccionar cada recipiente, paquete, cuñete o bulto, para verificar que no existen roturas, sellos violados, abolladuras, cerrado no hermético o cualquier otra anomalía exterior, no aceptando los recipientes o paquetes con estos defectos. Al mismo tiempo revisarán que todos los paquetes o recipientes estén debidamente identificados por el proveedor.

## 2) Area de muestreo

En esta área se lleva a cabo la obtención o toma de la muestra de cada una de las sustancias y materiales recibidos.

En el caso de los almacenes para reactivos químicos y plasma, esta área deberá estar equipada con un sistema de extracción eficiente dotado de una campana de seguridad biológica para prevenir contaminaciones durante la toma de muestra.

La muestra es tomada, por un Inspector del Departamento de Control de Calidad y llevada al mismo para su análisis físico, químico y microbiológico. El Inspector colocará una etiqueta de cuarentena a cada uno de los recipientes o paquetes muestreados.

Es responsabilidad del Departamento de Control de Calidad tener un manual de uso y manejo de sustancias y materiales, basado en la naturaleza y riesgos de los mismos, así como la cantidad de muestra sólida y líquida, estandarizando los envases adecuados para el muestreo.

Las muestras deben garantizar que son representativas del lote y que corresponden a un plan adecuado o pasos específicos como son los criterios estadísticos basados en la variabilidad del componente, grado de confianza del proveedor y niveles de seguridad, es necesario insistir en que el muestreo es de gran importancia en la determinación de la calidad de un producto y el resultado analítico aún dentro de especificaciones carecerá de valor si las muestras no son bien tomadas.

El muestreo e inspección de materiales se realizará de acuerdo a los planes de muestreo de las tablas Military-Standard 105-D en las cuales se estipula la cantidad de muestras que deberá ser representativa del lote.

Al tomar la muestra, deberán tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

- Los recipientes destinados a contener la muestra de materias primas, deben estar limpios y secos, tener cierre hermético y de preferencia que las protejan de la luz.
- Deben identificarse previamente con una etiqueta que contenga todos sus datos y se debe considerar una cantidad adicional para efectos de la muestra de retención.
- Los recipientes que contengan materias primas deben ser limpiados y en su caso, desinfectados con una solución germicida por el exterior y se procede a abrir los recipientes dentro de la campana de flujo laminar, teniendo en cuenta que las tapas no queden en contacto con el piso o superficie de la tarima, se introduce el catador de tal forma que se obtenga la muestra estratificada. Los defectos a considerar son los siguientes:

a) DEFECTOS CRITICOS

b) DEFECTOS MAYORES

c) DEFECTOS MENORES

Control de calidad es el responsable de las especificaciones de estos materiales y del manual de muestreo, inspección y aprobación de los reactivos químicos (INSUMOS) y materiales utilizados para el proceso.

### 3) Area de Almacenamiento

Esta área esta subdividida en 5 subáreas.

A) CUARENTENA

B) APROBADO

C) RECHAZO

#### D) OBSOLETOS

#### E) INSUMOS CONTROLADOS

Cada una de estas áreas deberá cumplir con variables ambientales tales como temperatura y humedad relativa que evite el deterioro de las sustancias y materiales almacenados.

#### A) CUARENTENA

En esta área se colocan las sustancias o materiales que aún no han sido aprobados por el Departamento de Control de Calidad.

Todos los recipientes, paquetes, bultos o tarimas deben estar sobre anaqueles correctamente identificados con etiquetas de cuarentena.

#### B) APROBADO

En esta área se almacenan todas las sustancias y materiales que han sido aprobadas por el Departamento de Control de Calidad, cada uno de los recipientes, paquetes, bultos o tarimas deberán tener una etiqueta que indique aprobado.

Estas etiquetas se colocan por un inspector del Departamento de Control de Calidad y el personal del almacén deberá trasladar las sustancias o materiales aprobados de la subárea de cuarentena a la subárea de aprobado. Al igual que en la subárea de cuarentena los recipientes, paquetes, bultos o tarimas deberán estar sobre anaqueles correctamente identificados.

#### C) RECHAZO

En esta subárea se almacena cada una de las sustancias o materiales que no cumplen con las propiedades físicas, químicas y microbiológicas especificadas. A cada recipiente, paquete, bulto o tarima se le colocará una etiqueta que indique rechazo.



Estas etiquetas son pegadas por un inspector del Departamento de Control de Calidad en el área de cuarentena y de ahí se llevan a la subárea de rechazo por el personal de almacenes.

Al igual que en la subárea de cuarentena las sustancias o materiales rechazados deberán ser colocados en anaqueles perfectamente bien identificados.

#### D) OBSOLETOS

En esta subárea se almacenan cada una de las sustancias o materiales que después de cierto tiempo de haberse aprobado ya no reúnan las especificaciones. Esto puede ser ocasionado por diversas causas, como puede ser la fecha de caducidad vencida, contaminación, degradación de las sustancias químicas por exposición prolongada a la luz, cambio de presentación e impresión que se haya vencido, etc.

#### E) INSUMOS CONTROLADOS

En esta área se almacenan sustancias o materiales de uso delicado debiendo llevar un control estricto de cada una de ellas, esta área debe permanecer cerrada con llave, los recipientes, bultos, paquetes o tarimas que se almacenan en esta área deberán colocarse en anaqueles perfectamente identificados.

#### *4) Area de Pesadas*

El área deberá estar completamente limpia y libre de cualquier otro tipo de sustancias o materiales que no estén especificadas en la orden de fabricación que se está surtiendo.

Deberá contar además con un sistema de extracción de vapores, eficiente y evitar así las contaminaciones.

Los utensilios y equipo que se necesitan para la medida y pesada deberán ser exclusivos para esta área, encontrándose limpios y secos.

Los recipientes que se necesitan para colocar las materias primas pesadas deberán estar limpios.

Se deberá contar con una balanza adecuada a las necesidades.

Las sustancias o materiales deberán pesarse uno a uno y nunca se manejarán dos al mismo tiempo en la misma mesa de trabajo.

Revisar que todas las sustancias o materiales que se necesitan para surtir la orden de fabricación se encuentren debidamente aprobadas.

Para la pesada de principios activos y excipientes deben emplearse balanzas con desviación no mayor a 1% del peso teórico.

Para garantizar los resultados exactos en las pesadas, la balanza no debe usarse por encima del límite de su carga máxima ni por abajo del límite de su carga mínima.

Se deberá calibrar la balanza diariamente y registrar sus datos.

El inspector de Garantía de Calidad deberá revisar que cada uno de los aspectos citados sean correctos, para que se pueda surtir la orden de fabricación.

A cada sustancia o material pesado, se le colocará su identificación correspondiente, indicando los siguientes datos:

- Nombre del Insumo
- Peso bruto y peso neto
- Número de lote del proveedor
- Número que le asigna Control de Calidad
- Nombre del producto que se va a fabricar
- Número de lote del producto
- Fecha de surtido
- Firmas, de la persona que pesó, del Inspector de Control de Calidad y de la persona de producción.

No deberán etiquetarse de antemano los recipientes o bolsas en donde se coloquen las sustancias o materiales que se vayan pesando.

Ninguna persona ajena a esta área deberá entrar mientras se esté surtiendo la orden de fabricación.

Una vez iniciado el surtido de una orden de fabricación no deberá interrumpirse.

Si necesita salir del área de pesadas la persona que está surtiendo la orden de fabricación, deberá terminar de surtirla antes de dejar el área de pesadas.

El área deberá permanecer cerrada mientras se surte la orden de fabricación.

Cuando las órdenes de fabricación estén totalmente surtidas, todas las materias primas se colocarán en una tarima y se trasladarán al departamento de producción correspondiente para su proceso.

Toda materia prima sobrante de alguna orden que se haya surtido, deberá ser sacada del cuarto de pesadas antes de procesar cualquier otra orden.

El inspector de Control de Calidad asignado al cuarto de pesadas, verificará que los envases de estas materias primas se encuentren perfectamente cerrados antes de regresar al almacén.

#### **4.6.2 Almacén de Productos Inflamables**

La fabricación de los medicamentos está estrechamente relacionada con el manipulo de sustancias químicas. Esto nos trae nuevas fuentes de peligro, por ello es necesario conocer las principales sustancias y propiedades para así tomar las medidas de precaución necesarias.

Las sustancias químicas peligrosas pueden clasificarse en tres grupos:

- Nocivos para la salud
- Sustancias flamables
- Sustancias que pueden provocar explosión

Al manipular estas sustancias es necesario usar siempre el equipo de seguridad.

Varias de estas sustancias se evaporan rápidamente a temperatura ambiente (21° C) y pueden formar con el aire mezclas fácilmente explosivas.

A continuación se describe un sistema de identificación para el manejo de materias primas indicando en las etiquetas el nivel de riesgo de cada una de ellas. Este sistema se denomina código de seguridad para el manejo de materias primas:

#### CLASIFICACION DE MATERIAS PRIMAS EN BASE A RIESGOS A LA SALUD

Materia prima	Inflamabilidad azul	Salud rojo	Reactividad amarillo
Acetona	1	3	0
Alcohol etílico	0	3	0
Acido acético glacial	2	2	1
Acido fórmico	3	2	0
Carbonato de calcio	1	0	1

#### 4.6.3 Almacén de Material de Acondicionamiento

Este se deberá mantener aislado, en él deberán conservarse bajo llave los materiales y solo tendrán acceso a él, personal autorizado, todo el material impreso necesario en el acondicionamiento, como etiquetas, plegadizos, instructivos y cajas colectivas.

Los materiales de empaque se clasifican de la siguiente forma:

- Materiales primarios
- Materiales secundarios

Los materiales de empaque deben ser controlados estrictamente , dándole la importancia en su control como una materia prima.

La identificación de una marca e imagen nos da un producto perfectamente definido e identificado y desde el punto de vista de producción, un material que no reúne especificaciones también ocasiona graves problemas como: desperdicios de materiales, tiempos muertos de máquinas y baja productividad.

El material de empaque tiene la misma importancia que las materias primas, es por ello que a continuación se detallan las diferentes áreas de que consta el almacén de materiales.

1) Area de Recepción

Almacén de materiales

2) Area de Cuarentena

3) Area de Almacenaje

- A) APROBADO
- B) RECHAZO
- C) OBSOLETOS

*1) Area de recepción*

Area en la cual se realiza la verificación de los documentos que indique el material que se va a recibir de acuerdo a la orden de compra. Una vez efectuada esta operación por la persona responsable de esta área, revisará que los paquetes o cajas no se encuentren dañados (rotos, abiertos, etc.). Solo si se encuentran en perfectas condiciones, se procederá a colocarlos en al área de cuarentena.

*2) Area de Cuarentena*

En esta área se colocarán sobre tarimas o anaqueles todos los paquetes o cajas, la persona de esta área, deberá informar al departamento de control de calidad, para que sean muestreados y revisados.

El muestreo e inspección de materiales de empaque se realizará de acuerdo a los planes de muestreo de las tablas Military Standard 105-D, en las cuales se estipula la cantidad de muestra que es representativa del lote.

El dictamen final de estos materiales se realizará de acuerdo al número de defectos que aparezcan en la muestra y a la magnitud de estos defectos.

### 3) Almacenaje

#### A) APROBADO

La limpieza y el orden deben mantenerse constantemente en esta área.

El material que en esta área se almacena deberá estar correctamente identificado por medio de una etiqueta de APROBADO. Cuando se lleve a cabo el traslado de los materiales del área de cuarentena a la de aprobado, se deben tener los siguientes cuidados:

- Todos los paquetes deben tener su etiqueta de aprobado y estar bien cerrados.
- Cuando se trate de cajas que contengan frascos, éstas deben estar perfectamente cerradas.
- Los papeles celopoliales deben protegerse con bolsas de plástico para evitar que se ensucien.
- Todos los instructivos y etiquetas deberán estar perfectamente identificados para evitar confusiones.

El área de aprobado permanecerá con llave en todo momento y únicamente entrarán las personas responsables de esta área.

## B) RECHAZO

En esta área se almacenarán los materiales que no hayan cumplido las especificaciones indicadas al proveedor, cada caja o paquete deberá tener una etiqueta de color rojo (rechazado).

## C) OBSOLETOS

Los materiales que no son utilizados para acondicionar algún producto, es decir, que se haya cambiado la presentación e impresión o que haya vencido, son almacenados en esta área.

### **4.6.4 Almacén de Producto Terminado**

#### *Almacén de graneles*

Los productos semiterminados que se encuentran pendientes del resultado del Departamento de Garantía de Calidad, deberán encontrarse en esta área hasta que se autorice su acondicionamiento.

#### *Area de Cuarentena de Productos Terminados*

En esta área se localizarán los productos que se encuentren pendientes del resultado del Departamento de Garantía de Calidad para su liberación.

#### *Almacén de Productos Terminados Aprobados*

Aquí se encontrarán todos los productos que hayan sido aprobados por el Departamento de Garantía de Calidad para su distribución.

#### **4.7 REQUERIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE MATERIAS PRIMAS; SANGRE (31.42.44)**

- 1) Es de primordial importancia llevar un control sanitario que garantice la seguridad de la salud pública, por lo que deberá existir una estrecha vigilancia. Esto debe realizarse en forma coordinada con las dependencias encargadas de la captación altruista de sangre; para asegurar que en todos los productos se elimine todo riesgo de contaminación por HIV, hepatitis y otros agentes infecciosos.
- 2) Realización de examen médico a los individuos en privado, para determinar sus aptitudes como donadores de sangre y/o componentes sanguíneos.
- 3) Extracción de sangre de los donadores y cuando sea aplicable, reinyección de componentes con el mínimo riesgo de contaminación y error.
- 4) Cuidado de los donadores.
- 5) Almacenamiento de sangre total y componentes sanguíneos en cuarentena, hasta que se complete el proceso y las pruebas.
- 6) Pruebas de laboratorio de sangre total y componentes sanguíneos.
- 7) Procesamiento y distribución de sangre total y componentes sanguíneos, de modo que se prevenga la contaminación y disminución de potencia.
- 8) En caso de aferesis, realización de todas las etapas.
- 9) Etiquetado, empaque y otras operaciones finales, evitando errores.
- 10) Almacenamiento del equipo.
- 11) Almacenamiento de producto terminado antes de su distribución.
- 12) Documentación y registro de datos del donador, la sangre donada y el último recipiente.



#### **4.7.1 Equipo**

El equipo utilizado en la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de sangre y componentes sanguíneos, debe ser probado y validado antes de su uso inicial para el procesamiento.

Debe mantenerse limpio y su mantenimiento debe realizarse en forma regular.

El equipo que se emplea para esterilizar materiales utilizados para la recolección de sangre o sus componentes o para disponer productos contaminados, debe garantizar la destrucción de microorganismos contaminantes. La efectividad del proceso de esterilización, se da a una temperatura no menor de 121.5 ° C, manteniéndola durante 20 minutos con vapor saturado, a una presión de 15 lb/in<sup>2</sup> (103 KPa o 1.05 Kg/cm<sup>2</sup>) o bien, si es por calor seco, una temperatura de 170 ° C durante 2 horas.

#### **4.7.2 Personal**

Una organización dedicada a la recolección de sangre o sus componentes, debe designar como Director a una persona calificada, la cual será responsable de garantizar que todas las operaciones se llevan a cabo apropiadamente.

El Director debe tener un amplio conocimiento y experiencia de los principios científicos y médicos que se relacionan con la obtención de sangre, así como de la separación de los componentes y la recolección de componentes por aféresis.

El Director es responsable de garantizar que los empleados tengan la capacidad y experiencia necesaria para ejecutar sus funciones con Buenas Prácticas de Manufactura.

Las personas responsables de la recolección de sangre o sus componentes, deben estar supervisados por personas con licencia, quienes deben ser responsables por todas las decisiones médicas que se tomen, de revisar el manual de procedimientos y del control de calidad del programa; incluyendo técnicas, equipo y procedimientos.

El personal responsable del procesamiento, almacenamiento, distribución y control de calidad de la sangre, componentes sanguíneos y plasma, debe ser suficiente para evitar torpezas en estas funciones, así como al igual que los anteriores, deben estar capacitados para asegurar que el producto final reúna los requerimientos de seguridad, pureza, potencia y eficacia.

#### **4.7.3 Selección del donador**

##### *a) Donadores*

Las materias primas a utilizar en futuros procesos, se obtienen de donaciones de sangre o sus componentes. El criterio médico para aceptar a los donadores; criterio relacionado a la seguridad, pureza, potencia y eficacia de los productos finales; debe ser el mismo para donadores de sangre total y para donadores de componentes sanguíneos por hemaféresis.

Un médico o una persona supervisada directamente por el médico es quien determina si un donador tiene o no la aptitud física de serlo. Un donador debe ser saludable ya sea de cualquier sexo y tener entre 18 y 65 años.

Las células rojas sanguíneas, de donadores con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o cualquier otra anomalía heredada en los eritrocitos, eleva el riesgo de reacciones en las transfusiones bajo ciertas circunstancias.

Los donadores elegidos son:

- 1) Personas normales
- 2) Personas con los niveles de anticuerpos elevados, los cuales se pudieron incrementar naturalmente o por inmunización.
- 3) Personas que presentan marcadamente un incremento o una depresión en los niveles de proteínas plasmáticas específicas. Este plasma es esencial para propósitos de diagnóstico.

La educación al donador y los programas de selección se llevan a cabo para eliminar las unidades infecciosas de sangre y plasma de la recolección. Es esencial, que esta información se transmita de forma comprensible y accesible a todos los donadores potenciales.

Para minimizar el potencial de transmisión de infección por retrovirus, todos los donadores potenciales deben estar informados de factores en su historial o comportamiento que pudiera incrementar su riesgo de infección.

Se recomienda excluir a personas con las siguientes características:

- Personas con evidencia clínica o de laboratorio, de infección por retrovirus humano.
- Adictos a drogas, en la actualidad o en el pasado.
- Personas con hemofilia o deficiencia de cualquier otro factor sanguíneo, que los ha recibido como tratamiento.

El siguiente tipo de donadores, deben excluirse del programa durante un periodo de 5 años:

- Personas que han tenido relaciones sexuales con el mismo sexo.
- Hombres o mujeres que se han dedicado a la prostitución.
- Compañeros sexuales de cualesquiera de los mencionados anteriormente.
- Personas que han recibido transfusiones sanguíneas.

#### *b) Frecuencia de la donación*

##### *Sangre total*

La frecuencia de donaciones de sangre total, debe ser una vez cada 2 meses, con un volumen máximo de 2 litros por año, siempre y cuando se realicen donaciones consecutivas.

La frecuencia de donación se debe adecuar a las características del donante, y en general, donadoras premenopáusicas, deben sangrarse con menos frecuencia que los hombres.

Los donantes deben encontrarse entre los límites normales de peso.

### *Plasma*

Existen 3 grupos de donadores por Plasmaferesis:

- Aquellos que donan con la misma frecuencia que sangre total.
- Aquellos que donan 2-3 veces mas frecuentemente que donación de sangre total.
- Aquellos que donan a lo mas 2 veces por semana.

El primer grupo, se basa en el mismo criterio que donadores de sangre total.

Hasta la fecha no se conoce exactamente cual es el volumen máximo de plasma que se puede recolectar de un donador para que la práctica sea segura. En 1967, el Subcomité de Especialistas en Problemas Sanguíneos del Consejo Europeo, recomendó que no mas de 8 unidades simples de plasma deben obtenerse en 1 año.

### *c) Historial Médico*

#### **Generalidades**

Antes de cada donación, se deben realizar algunas preguntas para determinar que el donador se encuentra en perfecto estado de salud y que no presenta o ha presentado ningún padecimiento de cuidado, enfermedad maligna, diabetes o un desbalance endócrino, epilepsia, hipertensión, enfermedad renal o infección.

Cualquier donador que presente síntomas de enfermedad crónica o aguda o que recibe medicamentos orales o parenterales, a excepción de vitaminas, hormonas post-menopáusicas o anticonceptivos orales, no

debe aceptarse como donador.

Cualquier donador que se presente bajo la influencia de cualquier droga o alcohol o cuyas respuestas al historial médico no sean confiables, no deben ser aceptados.

### Enfermedades infecciosas

Los donadores cuyo historial indique un mayor riesgo en la transmisión de una infección, deberán abstenerse de donar por lo menos durante 2 años.

Las preguntas relacionadas con síntomas y signos de SIDA será parte de la rutina del historial médico.

El monitoreo debe incluir:

- Detección de pérdida de peso.
- Examen visual de la mucosa oral y de la piel de todas las extremidades.
- Palpación de nódulos linfoides cervicales.

Resultados positivos en este monitoreo descalificará a la persona como donador.

Los donadores deberán tener un historial negativo a pruebas positivas de laboratorio y/o síntomas y signos de hepatitis viral, no deben haber estado en contacto directo con algún individuo con hepatitis, durante los últimos 6 meses, así como tampoco deberán haber recibido sangre total, componentes o fracciones sanguíneas que tengan riesgo de ser fuente de transmisión de agentes infecciosos o si se han tatuado, se han realizado una perforación en el oído (a menos que se haya realizado bajo condiciones de esterilidad) en los últimos 2 años.

La acupuntura en los 2 últimos años, también presenta el riesgo de no poder comprobar la esterilidad en forma documentada.

Cualquier donador, cuya sangre se crea responsable de haber transmitido alguna enfermedad, será permanentemente excluido del programa.

Los requerimientos respecto a la hepatitis viral, varían de acuerdo a la localidad epidemiológica.

En un mismo país, existen zonas donde la prevalencia de Hepatitis B, aguda o crónica y SIDA, es mucho mayor que en la generalidad, por tanto, estas zonas deben excluirse de la posible recolección de sangre total, componentes sanguíneos o plasma para la manufactura de fracciones plasmáticas, conocidas como capaces de transmitir Hepatitis.

La SSA es responsable de dar o no autorización para que a partir de estas fracciones de plasma, se produzca vacuna contra Hepatitis B o Inmunoglobulina de Hepatitis B.

Los donadores, en cuyo historial se repita frecuentemente reactividad de pruebas anti-HIV, deben mantenerse permanentemente excluidos como donadores, a menos que existan suficientes datos para determinar con certeza que los resultados de la prueba no son específicos.

Algunas otras enfermedades que pueden ser transmitidas por sangre son:

Sífilis, Brucelosis, Tripanosomiasis, (enfermedad de Chagas), mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis e infección por citomegalovirus.

Se deben tomar precauciones para evitar recolección de sangre de personas que hayan sufrido brucelosis o tripanosomiasis crónica o aguda, en áreas en donde la enfermedad es prevalente.

En adición, la infección con el virus del herpes, el de Epstein Barr y el citomegalovirus, por transfusión sanguínea es un riesgo difícil de evitar debido a la alta prevalencia de

infección crónica asintomática con estos agentes en la población en general.

Los donantes a quienes se les ha administrado hormona de crecimiento, deben excluirse permanentemente del programa ya que existe la posibilidad que estén infectados con el agente que causa la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Sin embargo no se ha comprobado la transmisión de este agente a través de sangre, pero se cree potencialmente posible.

### **Cirugía Menor**

Todos los donadores, deben permanecer por lo menos un período de 72 horas sin donar sangre cuando han tenido una extracción dental o cualquier cirugía menor.

### **Embarazo**

Mujeres embarazadas deben abstenerse de la donación de sangre. En general las madres tampoco deben donar sangre, desde el período de la lactancia hasta por lo menos 6 meses después del parto.

Algunas veces, sí se aceptan donadoras durante el embarazo o durante el período de lactancia, pero esto ocurre cuando la sangre contiene un grupo raro de anticuerpos.

### **Inmunización profiláctica**

Los donadores libres de síntomas que han sido inmunizados recientemente, pueden ser aceptados con las siguientes excepciones:

- Aquellos que reciben vacunas atenuadas contra Varicela, Fiebre Amarilla, Paperas o Poliomiélitis, deben ser excluidos durante dos semanas del programa de donación a partir de la última inmunización o inyección.
- Aquellos que reciben vacuna atenuada de Rubeola deben excluirse por lo menos durante 4 semanas a partir de la última inyección.

- Aquellos que reciben vacuna contra la Rabia, como tratamiento después de haber estado expuestos, deben excluirse por 1 año después de la última inyección. Pero no hay problema si la inyección se aplicó por profilaxis, o si fue por la mordedura de un animal que resultó ser no rabioso.
- Aquellos que reciben inmunización pasiva utilizando suero de animales, deben excluirse durante 4 semanas a partir de la última inyección.
- Aquellos que reciben la vacuna de hepatitis B, no necesariamente deben excluirse, a menos que la vacuna se haya aplicado por riesgo específico de exposición, caso en el cual, el donador debe ser descalificado por 6 meses desde el último incidente de riesgo. Si además se administró Inmunoglobulina de hepatitis B el período de abstención debe ser de 12 meses.

#### *d) Examen físico*

Los donadores deben tener un peso, presión sanguínea, pulso y temperatura dentro de los límites normales. Si los donadores tienen estas medidas fuera de los rangos, solo serán aceptados si la persona responsable lo aprueba.

Las siguientes recomendaciones pueden utilizarse como guía:

#### 1) Presión sanguínea:

Presión sistólica sanguínea: Entre 90 y 180 mm Hg.

Presión diastólica sanguínea: Entre 50 y 100 mm Hg.

#### 2) Pulso:

Entre 50 y 100 latidos por minuto.

#### 3) Temperatura:

La temperatura oral no debe exceder 37.5 ° C.



#### 4) Peso:

Personas con peso inferior a 50 Kg, deben sangrarse proporcionalmente a su peso.

Los donadores deben estar libres de cualquier infección dermatológica en el sitio de la venopuntura, así como de cicatrices que indiquen adicción intravenosa a ciertas drogas.

##### *e) Determinación de hemoglobina o hematócrito*

Estas determinaciones deben encontrarse dentro de los límites normales, incluyendo los valores:

12.5 g/dl para mujeres.

13.5 g/dl para varones.

#### **4.7.4 Procedimientos aplicables a donadores para hemaferesis**

Todas las fases de la aferesis deben realizarse bajo el consentimiento del donador, de llevar a cabo esta práctica.

Se debe de llevar un manual de procedimientos estándar por escrito para que el personal se guíe y evitar, de este modo, errores.

##### *a) Donadores de plasma primerizos*

Usualmente, cuando los donadores se presentan por sí solos a un centro de donación por primera vez, los recibe la recepcionista, quien le explica el procedimiento de Plasmaferesis. Únicamente, cuando el donador ha dado su consentimiento, comienza el "monitoreo" inicial.

La información siguiente debe ser permanentemente recolectada:

- 1) Información personal e identificación.
- 2) El historial médico es requerido para donadores de sangre, conteniendo enfermedades infecciosas y en general el estado de salud.

- 3) Si no hay contraindicaciones para la Plasmaferesis, se realizan pruebas de laboratorio, lectura del hematócrito, determinación de proteínas séricas totales y "búsqueda" para determinar proteínas y azúcar en orina.
- 4) Si las pruebas de laboratorio indican valores normales, comienza la evaluación del potencial del donador.

Los donadores que van a participar en programas de Plasmaferesis frecuentes, deben ser examinados por un médico el primer día de la donación, o mas de una semana antes de la primera donación.

Este examen debe incluir temperatura, presión sanguínea, auscultación de corazón y pulmones, palpación del abdomen, signos neurológicos, análisis de orina y pruebas sanguíneas; pruebas de funcionamiento de hígado, pruebas serológicas para detectar sífilis, hepatitis B (HBs Ag) y virus causante del SIDA (HIV) y análisis cuantitativo de proteínas plasmáticas por electroforesis.

El primer procedimiento de Plasmaferesis debe realizarse antes de tener los resultados de la prueba de funcionamiento de hígado, pruebas serológicas para hígado, HBs Ag y anti-HIV y análisis cualitativo de proteínas plasmáticas. Los resultados de estas pruebas deben ser revisados por el médico antes de continuar con los siguientes procedimientos.

*b) Donadores a quienes se les practica Plasmaferesis con frecuencia*

- 1) La recepcionista anota la fecha y hora de la última donación (por lo menos 48 horas de lapso desde la última donación). No se permiten más de 2 donaciones en un período de 7 días.
- 2) Se registra el historial médico y pesos del donador; y se mide presión sanguínea, temperatura, pulso y hemoglobina.
- 3) En cada día de donación, a cada donador, además de realizarse las pruebas requeridas para donación de sangre total, se le realiza la prueba de proteínas séricas totales, que no debe ser menor a 60g/l.

- 4) La evaluación médica de donadores para Plasmaferesis debe repetirse a intervalos regulares. El intervalo entre los exámenes de laboratorio no debe exceder los 4 meses.

Cuando los valores de las pruebas de laboratorio se encuentran fuera de los límites normales o el donador muestra importantes anomalías en su historial médico o en su examen físico, el donador debe ser retirado del programa.

El donador no debe regresar al programa, a menos que la anomalía presente se haya normalizado y el médico responsable lo haya aprobado por escrito.

Es responsabilidad de la Secretaría de Salud, definir los rangos normales, basados en datos de una muestra representativa de la población saludable, a la cual no se le practica Plasmaferesis.

#### **4.7.5 Resumen de pruebas a donadores para Plasmaferesis.**

*\* Pruebas a realizarse en cada visita*

- 1) Hemoglobina o hematocrito.
- 2) Proteínas totales en suero. Debe mostrar un valor mínimo de 60 g/l. Si se utiliza plasma para esta prueba, se debe realizar la corrección apropiada para fibrinógeno. Los métodos aceptados incluyen el refractofotómetro de Goldberg o el método Biuret leído con un espectrofotómetro.
- 3) Alanina-aminotransferasa en suero. El valor normal debe ser de 2x en una determinación fotométrica, utilizando reactivos aprobados.
- 4) Antígeno de Hepatitis B: El resultado debe ser negativo, realizado con métodos sensibles como:
  - a) Radio Inmunoensayo.
  - b) Inmunoensayo por unión enzimática.
- 5) Antígeno de Virus de inmunodeficiencia humana (HIV): Debe ser negativo.

\* Pruebas a realizarse cada 4 meses o después de 10 donaciones.

- 1) Análisis de orina, prueba de glucosa y proteínas: Debe ser negativo. El método de tira de papel es aceptable.
- 2) Prueba serológica para sífilis: Debe ser negativa.
- 3) Electroforesis de proteína sérica: Las concentraciones de albúmina y globulina deben calcularse a partir del valor conocido de proteínas.

Albúmina: Debe mostrar un valor mínimo de 40 g/l

IgM: Debe mostrar un valor mínimo de 0.5 g/l

IgG: Debe mostrar un valor entre 5 y 20 g/l

#### **4.7.6 Práctica e inmunización de donadores de plasma para propósitos especiales**

##### *a) Plasmaferesis en donadores con inmunización natural y otros tipos de plasma importantes medicamente*

El plasma puede recolectarse por Plasmaferesis de donadores que han adquirido inmunidad a través de una infección natural o por inmunización activa con vacunas registradas para su propia protección y de donadores con plasma que puede utilizarse para propósitos de diagnóstico.

Los donadores que tienen este tipo de plasma, de uso terapéutico; deben identificarse por búsqueda de donadores voluntarios y selección de individuos convalescientes de enfermedades específicas o individuos vacunados: e.j. estudiantes de Medicina Veterinaria quienes han recibido la vacuna contra la rabia o en reclutas militares que han sido inmunizados con toxoide tetánico.

Ejemplos en varias categorías incluyen:

- 1) Plasma rico en anticuerpos por convalecencia o postvacunación, para la producción tanto de inmunoglobulinas terapéuticas o profilácticas; plasma o suero contra infecciones como hepatitis A, hepatitis B, varicela, tétanos, rabia, sarampión, poliomieltis y encefalitis de nacimiento como contra enfermedades causadas por agentes poco comunes como Lassa, Ebola y Marburg.

Aunque el anti-Rho (D), se obtuvo durante alguna época a partir de Plasmaferesis terapéutica, la efectividad de este tratamiento no está bien establecido, y debe considerarse alguna terapia alternativa respecto al beneficio/riesgo relativo.

La efectividad posible de la terapia Anti-HIV, no se ha probado aún.

Aunque aún no existe evidencia clínica de la eficacia, es posible que se obtengan inmunoglobulinas humanas de difteria.

- 2) Plasma rico en anticuerpos para control de reactivos en pruebas de diagnóstico, como anti-HIV, hepatitis A y B y citomegalovirus, rubeola, sarampión e infecciones de agentes poco comunes, deben aislarse apropiadamente cuando se preparan productos cuyo riesgo de transmisión infecciosa es conocido.
- 3) Plasma que contiene reactivos útiles en las pruebas de diagnóstico, como factores reumatoides de reaginina, anticuerpos de heterofilia y proteínas C-reativas.
- 4) Plasma deficiente de factores para ensayos específicos, como ejemplo, plasma deficiente de Factor VIII. Donadores que han recibido fracciones de Factor VIII, presentan un alto riesgo de transmisión de hepatitis B, Hepatitis No-A No-B y HIV, por tanto, los procedimientos de recolección deben aislarse apropiadamente.
- 5) Plasma que contiene anticuerpos contra la superficie del virus de Hepatitis B para producción de vacuna. Se deben de tener precauciones especiales con donadores con plasma HBsAg-positivo, para monitorear el grado de enfermedad crónica del hígado, así como para la protección a otros donadores y para el personal que

maneja la sangre. La recolección de plasma HbsAg-positivo, requiere una estricta separación del plasma normal. Lo ideal, es recolectar este tipo de plasma, en un centro especial de recolección.

#### *Precauciones en el manejo de agentes infecciosos conocidos*

Toda la sangre y plasma, debe manejarse con el conocimiento de que pueden existir agentes infecciosos no conocidos. Además, se deben tener precauciones especiales tanto con la sangre como con sus productos cuando se conoce la existencia de algún agente infeccioso.

Los procedimientos de aféresis para donadores HbsAg positivos y donadores con alto riesgo de transmitir infecciones, deben incluir:

- a) Aislamiento en los procedimientos, ya sea por horarios o por la localización del centro, etiquetado especial o cuarentena de los productos obtenidos en doble empaque como protección.
- b) Desinfección de todas las superficies de trabajo con soluciones como hipoclorito de sodio al 0.25%.
- c) Protección al personal por medio de: capacitación adecuada, evitar el uso de aerosoles y utilizar guantes, batas, tapabocas y lentes protectores.
- d) Aplicación de los requerimientos de etiquetado, transporte y forma de desecho de los agentes etiológicos.

#### *b) Plasmaferesis en donadores inmunizados*

La inmunización de donadores con antígenos, sólo debe llevarse a cabo cuando el suministro de material con calidad adecuada no pueda obtenerse a través de selección de donadores. Los donadores deben ser informados ampliamente con anticipación del riesgo que existe al realizar los procedimientos de inmunización. Los donadores de sangre, y aquellos a quienes se realiza plasmaferesis, deben sujetarse a investigaciones que pudieran revelar hipersensibilidad al antígeno a utilizar.

La inmunización deliberada de voluntarios saludables, sirve como apoyo a la recolección de plasma de donadores convalescientes y donadores con altos niveles de anticuerpos seleccionados.

Las inmunizaciones deben realizarse utilizando la mínima dosis posible y el menor número de inyecciones de antígenos. Los programas de inmunización deben considerar por lo menos los siguientes puntos:

- a) Ensayo de anticuerpos.
- b) Mínimo nivel de anticuerpos requerido.
- c) Datos que soporten las dosis, los intervalos entre las inyecciones y la dosificación total propuesta para cada antígeno.
- d) El criterio para considerar que un posible donador no presentará respuesta a cada antígeno.
- e) Ningún donador debe ser hiperinmunizado con mas de una preparación, a menos que el procedimiento múltiple esté demostrado como seguro.

#### c) *Inmunización de donadores*

##### *Reacciones relacionadas con inmunización*

Todos los donadores deben mantenerse en observación durante 30 minutos después de realizarse la inmunización para determinar si se lleva a cabo alguna reacción adversa. En ocasiones, las reacciones ocurren entre 2 y 3 horas después de la inmunización, por tanto, debe avisarse al donador y precisarle las instrucciones adecuadas en caso que éste ocurra.

Las reacciones pueden ser locales o sistémicas. Las reacciones locales, las cuales pueden ser inmediatas o retardadas, se presentan como enrojecimiento de la piel, inflamación y/o dolor en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas, incluyen fiebre, anorexia, respiración agitada y cortada, malestar y frío.

#### 4.7.7 Recolección de sangre

##### *a) Recolección de sangre*

La piel del donador en el sitio de la venopuntura debe prepararse por un método que ya demostrado, asegure la extracción de la sangre en forma estéril. La recolección de la sangre dentro del recipiente, debe realizarse bajo condiciones asépticas.

El equipo utilizado para la recolección de sangre estéril debe estar bien cerrado o ventilado de tal forma, que no exista la posibilidad de contaminación microbiana.

En los procedimientos de aferesis debe tenerse la precaución de retornar el mayor número de eritrocitos al paciente, por la infusión intravenosa. Si las células rojas, no logran retornarse al paciente, no debe realizarse recolección de sangre a ese donador en 8 semanas.

##### *Reacciones adversas con Plasmaferesis*

Las reacciones adversas, aunque raras, pueden ocurrir.

Generalmente estas reacciones son muy suaves e intrascendentes, pero en ocasiones, puede ser una reacción muy seria. Los donadores deben ser informados sobre estas posibles reacciones, aunque sean poco frecuentes. El personal que realiza la Plasmaferesis, debe estar capacitado en emergencias, y si llegara a ocurrir una reacción mas seria, debe llamarse al médico.

##### *b) Los recipientes*

El recipiente original de sangre o la saliente, colocada de manera integral, debe ser el contenedor final de sangre total y células rojas. Los recipientes deben ser incoloros y transparentes y la etiqueta debe estar colocada de tal manera que se permita la revisión visual del contenido. La cerradura debe mantener la hermeticidad, así como debe prevenir la contaminación del contenedor.



El material del contenedor debe ser inerte al producto y no reaccionar con él bajo las condiciones de almacenamiento y uso, ya que dicha interacción puede tener efectos adversos en la seguridad y eficacia del producto.

Lo ideal, es utilizar un contenedor estéril, no desmontable, para preparar componentes en sistemas cerrados, para de este modo, minimizar la probabilidad de contaminación microbiana.

*c) Anticoagulantes*

La solución anticoagulante debe ser estéril, libre de pirógenos y una composición que garantice la seguridad y eficacia de la sangre total y los componentes sanguíneos.

*d) Volumen de sangre*

La Secretaría de Salud debe determinar la cantidad de anticoagulante a usar en cada bolsa de sangre, así como el volumen de sangre a recolectar.

*e) Muestras piloto*

Las muestras piloto, son muestras de sangre que contienen todas las unidades de sangre o muestras de eritrocitos.

Estas muestras deben recolectarse en el momento de la donación por la persona que colecta la sangre total. Deben de marcarse antes de la recolección para que esta identificación sea idéntica a la de la unidad de sangre total.

Las muestras de laboratorio que se utilizan en las pruebas de sangre, deben recolectarse además de las muestras pilotos.

*f) Identificación de muestras*

Todas las bolsas recipientes de sangre, componentes sanguíneos, muestras piloto y de laboratorio, deben identificarse con un número único o un símbolo, de tal forma que se pueda vigilar la trayectoria de este componente al donador y hasta la persona receptora del material.

La identificación del donador, debe establecerse desde el momento en que se decide que el donador queda aceptado como tal.

Cuando la materia prima se transfiere a una planta fraccionadora, los datos apropiados deben enviarse junto con la materia prima.

A continuación se muestra un ejemplo de protocolo que puede utilizarse para registrar los datos aquí mencionados.

## **PROTOCOLO PARA LA RECOLECCION DE SANGRE**

Nombre del Centro de Recolección:

Dirección del Centro de Recolección:

Detalles de Donación Sencilla, cuando sea aplicable:

- a) Identificación del Donador:
- b) Fecha de recolección:
- c) Volumen en el contenedor:
- d) Resultado de prueba de HBsAg:
- e) Resultado de prueba para anti-HIV:

Información especial:

- a) Anticoagulante utilizado:
- b) Recolección realizada para efectos especiales (ej, anticuerpo específico:
- c) Precauciones que se tomaron con el material:

Condiciones de almacenamiento:

Cumple la donación con los requerimientos establecidos entre el proveedor y el fabricante?

Cumple la donación con los requerimientos de la OMS.?

Nombre y firma del responsable:

Fecha:

## **4.8 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD A SANGRE TOTAL (66)**

### **4.8.1 Esterilidad**

Cada donación de sangre total que se propone para transfusión y cada preparación de componentes celulares, componen un solo lote. No debe probarse la esterilidad por un método que implique abrir o perforar el empaqué final antes de la transfusión.

El propósito de esta prueba es verificar la técnica de asepsia utilizada para extraer y procesar la sangre, así como las condiciones de almacenamiento.

Cada donación de sangre total, debe inspeccionarse visualmente, inmediatamente después de la extracción. No debe continuarse el procedimiento si existe evidencia de fugas o si hay sospecha de contaminación microbiana por turbiedad, hemólisis o cambio de color.

### **4.8.2 Pruebas de Laboratorio**

Las pruebas de laboratorio se llevan a cabo en muestras de laboratorio, tomadas en el momento de la recolección o de las muestras piloto.

Los reactivos de diagnóstico particularmente aquellos utilizados para identificación de grupos sanguíneos, anti-HIV y detección de hepatitis B, deben estar aprobados por la Secretaría de Salud.

Los resultados en estas pruebas garantizan la seguridad y etiquetado apropiado de todos los componentes preparados de unidades de sangre total.

#### **4.8.3 Pruebas para agentes infecciosos**

##### *a) Prueba para sífilis*

En caso de ser positivo el resultado, esta sangre no podrá utilizarse para transfusión o preparación de componentes.

##### *b) Pruebas para Hepatitis Viral*

La prueba debe realizarse en cada unidad de sangre o plasma recolectado y debe utilizarse aquellos que su respuesta sea negativa. Las unidades que tengan resultado positivo, deben marcarse, segregarse y desecharse por métodos aprobados por la S.S.A., a menos que se designe como reactivo o para la producción de vacunas.

La prueba debe realizarse por un método altamente sensible.

El plasma no debe ser reactivo a la superficie antigénica del virus de Hepatitis B.

La etiqueta del contenedor debe indicar la zona geográfica de donde se obtuvo la materia prima, así como la temperatura y la prueba para determinar Antígeno de Hepatitis B.

##### *c) Prueba para Anti-HIV*

A toda la sangre para donadores y para preparación de componentes, se le deben realizar ensayos para determinar la presencia de anticuerpos contra HIV.

La sangre, de la cual su plasma va a utilizarse para fraccionamiento, debe estar libre de marcadores serológicos de HIV. Esto debe determinarse por un método aprobado.

Otros retrovirus se han descrito y algunos no han sido identificados, por tanto, el centro de recolección debe mantenerse actualizado en cuanto a marcadores serológicos para identificar a estos virus.

## **4.9 SEPARACION DE PLASMA (61,62)**

La preparación de plasma debe realizarse bajo condiciones asépticas y de preferencia, en un sistema cerrado. La esterilidad de todos los componentes debe mantenerse durante el proceso, utilizando técnicas de asepsia y equipo estéril y libre de pirógenos.

Los métodos deben estar autorizados por la Secretaría de Salud.

También deben describirse por escrito, todos los procedimientos para preparar cada producto, describiendo cada paso en la producción y las pruebas de control. Cualquier propuesta en el cambio del procedimiento, debe someterse a aprobación de la Secretaría de Salud.

### **4.9.1 Métodos de separación**

El plasma debe prepararse a partir de sangre total que se ha recolectado en bolsas de plástico o recipientes de vidrio.

El sistema de bolsas plásticas se prefiere sobre cualquier otro, ya que estas minimizan el riesgo de contaminación microbiana por tener un sistema completamente cerrado. El uso de recipientes de vidrio es menos costoso, pero presentan la desventaja de ser un sistema abierto o ventilado.

Todos los pasos de la separación, deben llevarse a cabo bajo estrictas condiciones de asepsia en cuartos estériles o gabinetes con flujo laminar y con monitoreo microbiano.

Todas las superficies que se encuentran en contacto con el plasma, deben ser estériles, biocompatibles y libres de pirógenos.

El plasma debe separarse de los eritrocitos manteniendo una presión positiva sobre el contenedor original, hasta que se cierre.

Si el sistema de separación consiste de un sistema abierto, debe conectarse un paso de aire al contenedor, para extraer el plasma. El aire que se introduce al sistema, debe ser estéril y el paso de aire debe ser construido de tal forma que se excluyan totalmente a los microorganismos.

Los métodos de separación pueden ser:

- Sedimentación
- Centrifugación
- Lavado
- Filtración

#### **4.9.2 Tiempo de separación**

El tiempo y el método de separación dependen de los componentes preparados de cada donación. Cuando se van a preparar plaquetas y factores de coagulación de la misma donación, la separación de componentes debe realizarse lo antes posible a partir de la extracción de sangre del donador.

Es preferible realizar la separación 6 horas después de la donación de sangre.

#### **4.9.3 Tipos de Plasma**

El plasma fresco congelado y el congelado, deben almacenarse cuidadosamente en congeladores monitoreados, con registro de temperaturas y alarmas visuales y auditivas para dar advertencia de falla mecánica o eléctrica. Si la refrigeración se interrumpe por más de 72 horas y la temperatura es superior a  $-5^{\circ}\text{C}$ , este plasma deja de considerarse como plasma fresco. Con pruebas de laboratorio, puede determinarse la concentración de Factor VIII que generalmente permanece alta, mientras el plasma no llegue al estado líquido.

El repetido deshielo y congelamiento del plasma, puede provocar desnaturalización de los componentes plasmáticos. Si el plasma se descongela, se define como plasma recuperado.

##### *a) Plasma fresco-congelado*

El plasma fresco congelado debe separarse de sangre total y congelarse, preferiblemente 6 horas después de la recolección de sangre. Puede mantenerse congelado o liofilizarse.

El congelamiento debe realizarse a  $-40^{\circ}\text{C}$  o menor temperatura, con

la combinación de dióxido carbónico sólido y algún solvente orgánico como alcohol. El solvente no debe absorberse por el contenedor, ni éste último formar sustancias que se impregnen en el contenido.

Antes de utilizar este plasma para infusión, debe descongelarse rápidamente a 30-37 ° C. Este proceso puede acelerarse por agitación del contenedor o haciendo circular una corriente de agua a 37 ° C.

Cuando se almacena el plasma a -20° C, (preferible -30 ° o menos), tiene una duración de un año a partir de la fecha de la recolección. No se maneja fecha de caducidad si se va a emplear en la manufactura de factores de coagulación como el Factor VIII.

El plasma liofilizado expira después de 5 años.

Antes de la fecha de caducidad, el plasma fresco congelado se puede utilizar en la manufactura de Factor VIII crioprecipitado.

#### *b) Plasma congelado*

El plasma congelado, puede separarse de la sangre total, 6 horas o más, después de la recolección de sangre, pero este tiempo debe ser el menor posible.

El plasma congelado puede utilizarse directamente para transfusión o fraccionamiento, o puede liofilizarse por unidades de donador.

Si el plasma recolectado se dispone para uso directo de pacientes sin procesamiento posterior, la sangre debe recolectarse de tal manera que los contenedores se utilicen bajo manejos asépticos por el uso de sistemas cerrados.

Cuando se almacena a -20° C o menos (preferiblemente a -30° C), el plasma congelado tiene una duración de 5 años a partir de la fecha de recolección.

Si el contenedor se abre bajo un sistema abierto, el método a usar en el manejo debe evitar la contaminación microbiológica y como precaución adicional, se deben utilizar cuartos estériles o flujo laminar. Se deben evitar demoras en el procedimiento, y las



condiciones ambientales deben regularse para minimizar el riesgo de contaminación.

Para evitar crecimiento microbiano en plasma contaminado, el plasma recuperado debe almacenarse y transportarse de preferencia congelado. No se deben agregar conservadores.

*c) Plasma liofilizado*

El plasma liofilizado debe prepararse a partir de plasma fresco congelado o plasma congelado ya sea utilizando unidades sencillas o pequeños lotes.

Los posibles usos para plasma liofilizado son diversos y la fecha de caducidad se relaciona con la materia prima, condiciones de almacenamiento y humedad residual en el producto.

*d) Plasma recuperado*

El plasma recuperado debe separarse de la sangre total en cualquier momento después de 5 días que caduco la sangre.

El método utilizado para la separación, debe evitar la contaminación microbiana. Como precaución adicional, pueden utilizarse cuartos estériles o gabinetes con flujo laminar.

Si el sistema del contenedor no es cerrado, el plasma debe almacenarse y transportarse congelado.

El plasma puede mezclarse para ser utilizado para fraccionamiento, pero no para transfusión.

*e) Plasma rico en plaquetas*

El plasma rico en plaquetas es una preparación que contiene por lo menos el 70% de las plaquetas de la sangre total original.

La preparación debe separarse por centrifugación después de 6 horas de la recolección de sangre total, y la temperatura y duración del proceso, así como del almacenamiento debe ser consistente.

La transfusión de plasma rico en plaquetas debe realizarse lo antes posible (no más de 72 horas a menos que los contenedores estén aprobados para un almacenamiento de período prolongado) después de la recolección de sangre, para obtener el efecto hemoestático deseado.

#### **4.18 FACTOR VIII CRIOPRECIPITADO**

El Factor VIII crioprecipitado es una preparación obtenida de una unidad sencilla de plasma de sangre total o por Plasmaferesis.

El producto también puede prepararse a partir de una mezcla de un pequeño número de donaciones, generalmente entre 4 y 6, pero no más de 10.

El plasma, también puede conservarse liofilizado.

El plasma debe separarse de los eritrocitos durante las primeras 6 horas a partir de la recolección y debe congelarse rápidamente hasta solidificación.

El congelamiento puede realizarse en congeladores a temperaturas de  $-40^{\circ}\text{C}$  o más bajas, o bien con una combinación de dióxido de carbono y un solvente orgánico como alcohol.

Los procedimientos deben garantizar que no permitan que el solvente penetre en el contenedor o que el contenedor no desprenda partículas que se integren con el contenido.

El método para descongelar y cosechar el crioprecipitado, debe ser adecuado para elaborar un producto que contenga una alta actividad de Factor VIII.

Las siguientes consideraciones técnicas deben tomarse en cuenta en la obtención de materias primas para los factores de coagulación.

- 1) El daño fisular de la venopuntura debe ser la mínima posible, para prevenir la coagulación. La sangre debe fluir libremente, sin interrupción, y lo mas rápidamente posible. A la sangre debe

agregarse el anticoagulante, conforme se lleva a cabo la extracción.

- 2) La centrifugación para la separación de plasma y eritrocitos debe llevarse a cabo en centrifugas que monitoreen una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .
- 3) La contaminación microbiológica debe evitarse durante la separación del plasma. Esto puede cumplirse con el uso de bolsas múltiples de plástico con sistema cerrado o bien, utilizando cuartos estériles o gabinetes con flujo laminar.
- 4) La recuperación del Factor VIII depende del intervalo entre la venopuntura y el congelamiento del plasma y de la temperatura ambiente, a la cual se mantiene, así como del método de congelamiento. Mientras que un producto puede ser obtenido con plasma que ha sido congelado entre 18-24 horas después de la flebotomía, congelando el plasma tan pronto como sea posible es lo recomendado.
- 5) El congelamiento debe realizarse en congeladores a  $-20^{\circ}\text{C}$  o a menor temperatura (preferiblemente  $-40^{\circ}\text{C}$ ) o con una mezcla de dióxido de carbono sólido y un solvente orgánico como alcohol. Debe evitarse la contaminación del plasma por el solvente o por desprendimiento de partículas del contenedor. El congelamiento rápido ocasionado por utilizar temperaturas ultra-bajas, ha demostrado incrementar el rendimiento del Factor VIII.
- 6) Descongelamiento. Si la temperatura de descongelamiento rebasa los  $2^{\circ}\text{C}$ , se pierde una gran cantidad de Factor VIII en el sobrenadante del plasma, por tanto, la temperatura permitida no debe exceder esta temperatura. La separación del plasma debe realizarse cuando todavía existe una pequeña cantidad de hielo en el contenedor del plasma. Se cree que el rendimiento de Factor VIII aumenta cuando se incrementa la velocidad de deshielo, circulando aire o agua a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ .
- 7) Cuando el Factor VIII crioprecipitado se prepara a partir de plasma fresco congelado, 6 horas después de la donación, la producción debe ser de 400 UI por litro de plasma.

NOTA: El número de unidades a analizar, debe especificarlo la SSA. Los liofilizados deben disolverse en el solvente después de 30 minutos de tener la solución a 37 ° C.

#### *Fecha de caducidad*

El producto congelado debe almacenarse a una temperatura de - 20 ° C (si es posible -30 ° C) y caduca un año después de la fecha de recolección. Los productos liofilizados deben almacenarse a 4 ° C  $\pm$  2 ° C y tienen una vigencia de un año.

Deben utilizarse rápidamente después del descongelamiento o reconstitución. Los productos descongelados o reconstituidos deben mantenerse en cuartos a temperaturas entre 20 y 24 ° C antes de usarse.

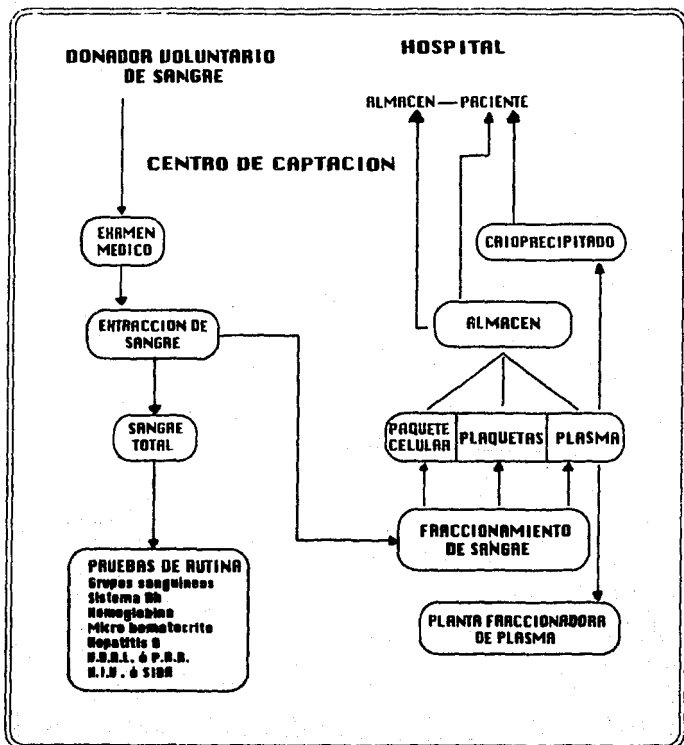
#### **4.11 ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS**

Una vez que se ha concluido con la etapa de pruebas a sangre y sus productos, estos últimos deben identificarse con una etiqueta que contenga la siguiente información en una forma clara:

- 1) Nombre correcto del producto.
- 2) El nombre del donador o su nombre de identificación.
- 3) Fecha de caducidad.
- 4) Cualquier condición especial de almacenaje o precauciones de manejo que se requieran.
- 5) Un instructivo que contenga instrucciones para el uso, advertencias y precauciones.
- 6) Nombre y dirección del Centro de recolección sanguínea.

Los resultados de las pruebas de grupo sanguíneo, deben estar en la etiqueta de sangre total, paquete globular, derivados del plasma, plaquetas, leucocitos, pero no necesariamente en el Factor VIII crioprecipitado. CUADRO IV-7

**PROCESO DE OBTENCION DE PLASMA**



# CAPITULO V

**PROCESO DE PRODUCCION Y TECNOLOGIA**

## **5.1 REQUERIMIENTOS PARA LA MANUFACTURA DE DERIVADOS DE SANGRE HUMANA (2,4,12,13,15,28,31,42,58,61,62)**

### **5.1.1 Edificios**

Los edificios utilizados para el fraccionamiento del plasma deben ser en construcción, tamaño y localidad; adecuados, de tal modo que se facilite la operación, limpieza y mantenimiento, cumpliendo las reglas generales de higiene. Deben cumplir con los requerimientos de Substancias Biológicas No. 1 y proveer luz, espacio y ventilación, adecuados, en las actividades que se enlistan a continuación, las cuales forman parte integral importante en el proceso de producción.

#### ***a) Almacenamiento de sangre total y sus componentes***

La sangre total humana y sus componentes, deben almacenarse en cuartos de refrigeración separados, en los que se pueda congelar o refrigerar, y que solo se utilicen con este propósito.

Los productos deben mantenerse almacenados, hasta que los resultados de los análisis indiquen que presentan las condiciones necesarias para el fraccionamiento.

**b) La separación del paquete globular y fraccionamiento de componentes**

La separación de células y fraccionamiento de componentes debe realizarse en un edificio independiente al edificio en donde se procesan proteínas no humanas o materiales microbiológicos, así como vacunas.

El bioterio, debe encontrarse igualmente separado, o bien tener áreas diferentes para el fraccionamiento del plasma y la separación del paquete globular.

**c) Liofilización y llenado**

El llenado estéril de los contenedores finales, debe realizarse en un área independiente.

El equipo que se utiliza para procesar el liofilizado a granel, a producto final, debe ser único para este proceso, así como el área en donde se realiza.

**d) Empaque, etiquetado y almacenamiento**

El empaque y etiquetado, debe ser muy sencillo y se debe contar con instalaciones adecuadas para estas operaciones.

Debe existir un área exclusiva para el almacenamiento de etiquetas, instrucciones que se introducen en el empaque y el empaque mismo. En otra área, deben almacenarse los contenedores finales.

**e) Archivo de registros**

Se debe de prever un lugar para archivar los registros de todos los materiales, etapas del fraccionamiento, procedimientos de control de calidad, resultados, distribución del producto final y desecho de material potencialmente capaz de infectar. Los registros relacionados con un producto deben retenerse por lo menos 6 meses después de la fecha de caducidad.



**f) Previsión para control**

La previsión debe realizarse por el Departamento de Control de Calidad, incluyendo pruebas hematológicas, bioquímicas, fisicoquímicas, microbiológicas, de pirógenos y de seguridad.

Aquellas partes del área de control de calidad que son de peligro para la producción, deben mantenerse separadas de esta área.

**g) Desecho de materiales infectivos**

El desecho de los materiales infectivos debe preverse y antes de desecharse, deben incinerarse o esterilizarse en autoclave.

**5.1.2 Equipo (23)**

El equipo para la recolección, proceso, almacenamiento y distribución de materias primas y fracciones plasmáticas, debe cumplir con los requerimientos de Substancias Biológicas No. 1, emitidos por la Organización Mundial de la Salud.

Se debe de prestar especial atención a los siguientes puntos:

- 1) La confiabilidad, mantenimiento, monitoreo y registro de las continuas operaciones del equipo, deben validarse.
- 2) La conveniencia y compatibilidad de las superficies de todos los materiales (medio de filtración, vidrio, acero inoxidable, hule y plástico), que se encuentren en contacto con los productos. Las superficies metálicas que están en contacto directo con las proteínas, deben ser resistentes a rayaduras. Las superficies de algunos materiales pueden desnaturalizar ciertas proteínas o activar los factores de coagulación.
- 3) La limpieza fácil y eficaz del equipo y cuando sea necesaria su esterilización. Cualquier bacteria que se utilice debe eliminarse perfectamente, antes uso del equipo. Todas las superficies con las cuales el plasma y los solventes tienen contacto, deben someterse a una inspección visual y la tubería de acero inoxidable, debe ser desmontable.

- 4) La esterilización por autoclave y el desecho de materiales infectivos deben tener facilidades

*Descripción del equipo para los procesos (23)*

Clave	Descripción	Observaciones
<i>Recipientes</i>		
TAP-101	Tina de apertura bolsas con nitrógeno.	Rectangular de doble pared Capacidad: 50 lts Material: acero inox. 316
TH-101	Tanque de homogeneización de plasma (con agitador AG-105 integrado).	Cilíndrico Vertical Capacidad: 2500 lts. Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
TCE-101	Tanque de resuspensión de pastas (con agitador AG-111 integrado).	Cilíndrico Vertical Portátil Capacidad: 1000 lts Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
TCE-102	Tanque de ultrafiltración (con agitador AG-114 integrado).	Cilíndrico Vertical Portátil Capacidad: 1000 lts. Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
TB-101	Tanque de soluciones buffer de bicarbonatos (con bomba P-105 integrada).	Cilíndrico Vertical Capacidad: 100 lts. Material: acero inox. 316
TB-102	Tanque de soluciones buffer de acetatos (con bomba P-106 integrada).	Cilíndrico Vertical Capacidad: 100 lts. Material: acero inox. 316
TA-101	Túnel de alimentación de plasma.	Cilíndrico horizontal Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
<i>Reactores</i>		
R-101	Reactor de fraccionamiento (con agitadores integrados AG-101 y AG-106).	Cilíndrico Vertical Capacidad: 3000 lts. Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario

R-102	Reactor de fraccionamiento (agitadores AG-102 AG-107)	IDEM R-101
R-103	Reactor de fraccionamiento (agitadores AG-103 AG-108)	IDEM R-101
R-104	Reactor de Fraccionamiento (agitadores AG-104 AG-109)	IDEM R-101

### ***Cambiadores de calor***

EA-101	Enfriador de agua inyectable	Placas Flujo: 100 lts/min Carga térmica 537,000 Kcal/Hr AT: (90-0.5)° C Material: acero inox. 316
EA-102	Enfriador de alcohol etélico.	Placas Flujo: 100 lts/min Carga térmica 107,163 Kcal/Hr AT: [25-(-20)]° C Material: acero inox. 316

### ***Bombas***

P-101	Bomba de transferencia de plasma.	Centrífuga horizontal sanitaria Flujo: 50 lts/min. Presión desc: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-102	Bomba de alcohol etílico	Reciprocante (dosificadora) Flujo: 3 lts/min Presión desc: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-103	Bomba de transferencia de reactores.	Centrífuga horizontal sanitaria Flujo: 50 lts/min Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-104	Bomba de agua inyectable	Centrífuga horizontal sanitaria Flujo: 50 lts/min Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316

P-105	Bomba de solución buffer de bicarbonatos (integrada a Tanque TB-101).	Reciprocante (dosificadora) Flujo: 2.5 lts/min Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-106	Bomba de solución buffer de acetatos (integrada a tanque TB-102).	Reciprocante (dosificadora) Flujo: 2.5 lts/min Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-107	Bomba del tanque de resuspensión (TCE-101).	Centrífuga horizontal sanitaria Flujo: 50 lts/min Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
P-108	Bomba de alimentación a filtros, integrada al filtro FA-101.	Centrífuga horizontal sanitaria Flujo: 750 lts/hr Material: acero inox. 316

### *Equipo medio*

CE-101	Centrífuga	Multicámara Flujo máximo: 900 lts/hr Capacidad del tazón: 60 lts. Velocidad del tazón: 5400 rpm Presión desc.: 1 Kg/cm <sup>2</sup> Material: acero inox. 316
MR-101	Monorriel (para centrífuga)	Capacidad: 750 Kg
ML-101	Molino para plasma congelado.	Cuchillas Capacidad: 800 Kg/Hr Potencia/Velocidad: 2HP/3500 rpm Material: acero inox. 316
TP-101	Transportador de plasma.	Helicoidal Capacidad: 800 Kg/Hr Material: acero inox. 316

### *Filtros*

FP-101	Filtro de sobrenadante.	Prensa Flujo: 750 lts/hr Medio filtrante: celulosa Material: acero inox. 316
--------	-------------------------	---

UF-101	Ultrafiltro (con bomba integrada).	Cartucho Flujo: 57 lts/min Medio filtrante: Polisulfón o triacetato de celulosa. Material: acero inox. 316
--------	------------------------------------	---

FE-101	Filtro de esterilización	
--------	--------------------------	--

### ***Agitadores***

AG-101	Agitador de reactor de fraccionamiento (R-101)	Ancla Velocidad: 15 rpm Material: acero inox. 316
AG-102	Agitador de reactor de fraccionamiento (R-102)	Ancla Velocidad: 15 rpm Material: acero inox. 316
AG-103	Agitador de reactor de fraccionamiento (R-103)	Ancla Velocidad: 15 rpm Material: acero inox. 316
AG-104	Agitador de reactor de fraccionamiento (R-104)	Ancla Velocidad: 15 rpm Material: acero inox. 316
AG-105	Agitador del tanque de homogeneización (TH-101)	Doble propela Velocidad: variable Material: acero inox. 316
AG-106	Agitador de disolución (integrado al reactor R-101)	Propela Marina Velocidad: 125 rpm Material: acero inox. 316
AG-107	Agitador de disolución (integrado al reactor R-102)	Propela Marina Velocidad: 125 rpm Material: acero inox. 316
AG-108	Agitador de disolución (integrado al reactor R-103)	Propela Marino Velocidad: 125 rpm Material: acero inox. 316
AG-109	Agitador de disolución (integrado al reactor R-104)	Propela Marina Velocidad: 125 rpm Material: acero inox. 316
AG-111	Agitador del tanque de resuspensión de pastas (integrado a TCE-101).	Propela marino Velocidad: variable Material: acero inox. 316

AG-112	Agitador de TB-101	Propela Marino Velocidad: variable Material: acero inox. 316
AG-113	Agitador de TB-102	Propela Marino Velocidad: variable Material: acero inox. 316
AG-114	Agitador del tanque de resuspensión de pastas (integrado a TCE-101).	Propela marino Velocidad: variable Material: acero inox. 316

#### FORMULACION Y FILTRACION

TF-201 A/B/C	Tanque de formulación de graneles.	Cilíndrico vertical portátil Capacidad: 200 lts Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
TF-201 D/E/F/G/H/I	Tanque de recepción de filtrado.	Cilíndrico vertical portátil Capacidad: 200 lts Material: acero inox. 316 Acabado INT/EXT: espejo/sanitario
AG-201	Agitadores para tanques de formulación.	Portátil Propela Marino Velocidad: variable Material: acero inox. 316
PF-201	Sistema para prefiltración compuesto de tuberías, manómetros y conexiones de acero inoxidable.	Para filtros tipo cartucho Medio filtrante: Fibra de vidrio celulosa, acetato de celulosa.
FE-201	Sistema de filtración estéril.	Cartucho Flujo: 100 lts/hr Medio filtrante: polivinilideno difluorado (PVDF) Material: acero inox. 316 Acabado: espejo/sanitario
FL-201	Gabinete de flujo laminar.	

## *Pasterización*

PE-205	Pasteurizador	Tinas para baño maría Material: acero inox. 304 Acabados INT/EXT: sanitario/sanitario Capacidad: 14 frascos de 60 ml
--------	---------------	---

## *Revisión Óptica*

PI-206	Pantallas o gabinetes para inspección visual	Rectangular Material: Base de acero niquelado de los frascos galvánicamente. Acabado: sanitario
LT-208	Liofilizador	Anaqueles para liofilizar producto a granel.

### **5.1.3 Provisión de Servicios Adicionales**

#### *a) Abasto de agua*

La planta debe estar provista de agua libre de pirógenos para su uso en el proceso de fraccionamiento y para la reconstitución o dilución de las fracciones de plasma antes del llenado y liofilizado

Los dos tipos más comunes de agua libre de pirógenos que se utilizan son:

- Agua destilada libre de pirógenos.
- Agua desionizada libre de pirógenos.

Ambas deben mantenerse a 80 ° C.

La preparación del agua y los sistemas de distribución deben analizarse bajo intervalos regulares, para pirogenicidad y conductancia. Los sistemas de agua deben circular continuamente y no estancarse y no debe tener tramos de tubería sin salida.

*b) Abasto de vapor*

Debe existir un adecuado abasto de vapor para la limpieza del equipo y para la operación de aparatos utilizados en la esterilización del equipo y contenedores. El vapor debe estar limpio y ser vapor de agua para inyección.

*c) Otros servicios de soporte*

1) Abasto de energía eléctrica y térmica.

2) Refrigeración para los siguientes propósitos:

- Almacenamiento de materias primas y fracciones.
- Mantenimiento de áreas de fraccionamiento a temperaturas constantes.
- Mantenimiento del proceso de fraccionamiento a una temperatura constante.
- Almacenamiento de productos finales bajo análisis.
- Almacenamiento de productos finales para distribución.

3) Sistema de ventilación que proporcione 2 clases de aire filtrado.

- Abasto a través de filtros con poros de  $5 \mu$  de diámetro para el área total de trabajo.
- Abasto a través de filtros con poros de  $0.2 \mu$  de diámetro con una presión positiva hacia las áreas asépticas.

4) Recuperación de solventes y desecho de aguas residuales son otros puntos a tomar en consideración. Las aguas residuales de una planta de fraccionamiento de plasma presenta un alto contenido de nitrógeno, por lo que no debe desecharse sin tratamiento.

El equipo que provee estos servicios, debe localizarse en áreas separadas al área donde se realiza el proceso y en un lugar donde los



servicios (luz, acceso físico, etc.) puedan tener un mantenimiento preventivo adecuado y efectivo. El equipo debe tener incorporado, dispositivos capaces de monitorear y registrar el funcionamiento del mismo, de tal forma que se garantice la seguridad del material en proceso y de los operarios. De este modo, se puede mantener un registro adecuado del funcionamiento y cuando sea necesario, el registro de lotes de productos durante el proceso.

El equipo debe garantizar la seguridad del proceso de fraccionamiento y de los productos en caso que el abasto de algunos de estos servicios se interrumpa.

El Director debe tener un buen conocimiento de los principios científicos que se involucran. También es responsable de la adecuada capacitación de los empleados y de la experiencia de los mismos. Debe mantenerse alerta de que cumplan sus funciones bajo las Buenas Prácticas de Manufactura.

En las áreas de producción, el personal debe utilizar el uniforme adecuado como son: tapa bocas, guantes, botas, batas y lentes protectores.

El personal que pueda ser portador de microorganismos patógenos (como pueden ser salmonella, tuberculosis, hepatitis B, etc.) debe excluirse del área de producción.

Al personal debe realizarse un examen médico con frecuencia.

Se recomienda vacunar contra Hepatitis B al personal que rutinariamente se encuentra expuesto a sangre o productos sanguíneos.

#### **5.1.4 Fraccionamiento de Materias Primas**

Las condiciones generales para realizar el procedimiento de fraccionamiento para la preparación de fracciones de proteínas plasmáticas profilácticas o terapéuticas a partir de sus materias primas, deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura y deben estar aprobadas por la Secretaría de Salud.

La mayoría de las técnicas físicas y químicas para la separación de proteínas, pueden ser utilizadas para la preparación de fracciones de plasma, siempre y cuando los procedimientos que conduzcan a la preparación de proteínas, hayan sido probados, ser seguros y efectivos.

Solo se deben utilizar procedimientos de fraccionamiento, que originen altos rendimientos de productos, con la calidad exigida por los requerimientos internacionales, y deben llevarse a cabo, de modo que se reduzca el riesgo de contaminación microbiológica.

La seguridad de las etapas de fraccionamiento, debe incrementarse utilizando sistemas cerrados.

La reproducibilidad de estas etapas, debe incrementarse por la automatización.

Los procesos de fraccionamiento, no deben desnaturalizar las proteínas.

Deben utilizarse métodos que inactiven a los agentes etiológicos, particularmente de hepatitis o retrovirus humanos, de productos finales destinados al uso clínico.

Cada fabricante debe validar la habilidad de su proceso de manufactura, de inactivar o remover virus contaminantes como hepatitis B y retrovirus humanos.

El manual de operación debe especificar los tiempos en que se deben de realizar las tomas de muestras y los volúmenes a muestrear en cada etapa del proceso, así como las pruebas a realizar sobre las muestras.

Todos los materiales utilizados para el fraccionamiento, deben controlarse en relación a contaminación microbiológica, identidad, pureza, pirogenicidad y toxicidad, de acuerdo a la Farmacopea Nacional o alguna Internacional con mayor experiencia en el ramo.

Se debe evitar utilizar equipo o procedimientos que introduzcan componentes alérgicos en el producto final. Se recomienda utilizar filtros de aire para excluir polvo alérgico.

*a) Control de calidad de soluciones de albúmina*

Las materias primas deben procesarse de tal modo que la albúmina en solución, presenten el mínimo cambio posible y que no cause reacciones indeseables en los individuos que las reciben.

Las materias primas pueden contener tanto sustancias vasoactivas como sustancias responsables de generar o liberar sustancias endógenas vasoactivas. Estas sustancias, pueden formarse a lo largo del curso del fraccionamiento, y por consecuencia, contaminar las soluciones de albúmina. Para evitar esta posibilidad, se requieren controles y pruebas adecuadas durante el proceso, para soluciones de albúmina al 3.5-5%.

Ya que las soluciones de albúmina se aplican con frecuencia a personas con desordenes cardiovasculares, se deben vigilar las reacciones hipotensivas relacionadas con estas sustancias vasoactivas. Esto es particularmente importante para productos preparados a partir de plasma de fracciones proteicas.

Se debe tener atención especial a la contaminación microbiana de materias primas e intermediarios, ya que sustancias microbianas solubles, especialmente endotoxinas, pueden acumularse en la solución final de albúmina. Por esta razón, deben realizarse pruebas para determinación de endotoxinas.

Los controles durante el proceso, deben ser adecuados para detectar contaminación por bacterias o por hongos.

De manera similar, debe asegurarse que todo el equipo y reactivos utilizados en el proceso de manufactura, se ha limpiado escrupulosamente y que se encuentre libre de materias tóxicas. El proceso debe validarse.

### 5.1.5 Tratamiento con calor e incubación de productos sanguíneos

#### a) *Tratamiento de albúmina y plasma de fracción proteica con calor*

Las soluciones de albúmina y de plasma de fracción proteica deben calentarse en el contenedor final a  $60^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y mantenerse a esa temperatura durante 10 minutos por lo menos, y más de once horas, por un método que garantice la distribución uniforme del calor a todo el lote. Sin embargo, también puede realizarse una pasteurización al producto a granel, pero todo ello requiere estar validado antes de llevarse a cabo.

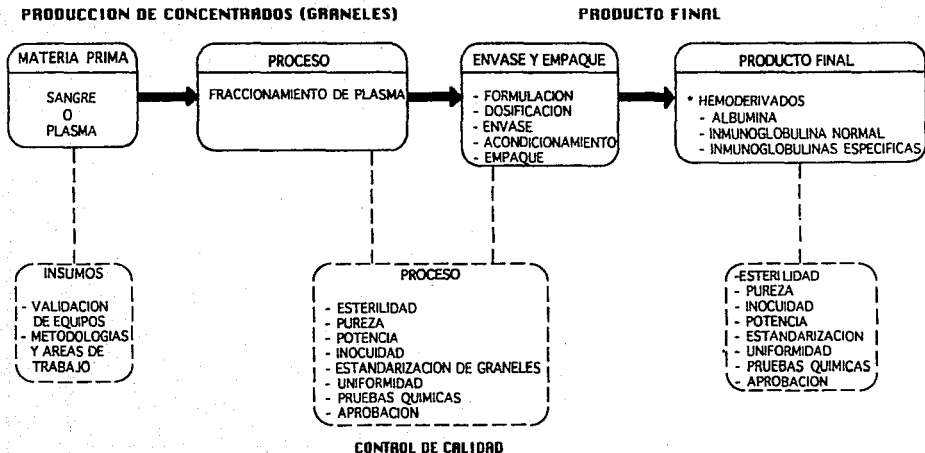
### 5.2 TECNOLOGIA (13,61)

La obtención de hemoderivados consiste en la separación diferencial de las diversas fracciones proteicas que componen el plasma humano, bajo una metodología que requiere mantener condiciones estrictas de producción y un riguroso control de calidad desde los mismos procesos, graneles y producto terminado, hasta las instalaciones, equipo y rutinas del personal a fin de asegurar las Buenas Prácticas de Manufactura. CUADRO V-1

De las tecnologías disponibles, el método 6 y 9 de Conn, brinda la ventaja de garantizar productos libres de agentes patógenos de los cuales los de mayor importancia por la gravedad de las enfermedades que provocan son, el virus de Hepatitis B y el virus del SIDA. Los productos son sometidos durante el proceso a tratamientos que inactivan los virus que pudieran estar presentes y son empleados como medidas adicionales al control estricto que el Sector Salud realiza de acuerdo a la norma establecida por el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea en cuanto a materia prima (plasma) y donadores.

Esta tecnología, esta basada en el principio de solubilidad de las proteínas del plasma por reducción de la constante dieléctrica de la solución mediante la adición de etanol y ajuste de las condiciones del proceso en relación a la concentración de alcohol, pH y temperatura, lo que propicia que se separen de manera selectiva los diferentes

## PROCESO DE ELABORACION DE HEMODERIVADOS



hemoderivados que se van removiendo del plasma por el proceso de centrifugación para su posterior purificación. CUADRO V-2

Estas separaciones deberán realizarse en un rango de fuerzas iónicas a las cuales las interacciones de las proteínas con los electrolitos difieren marcadamente para cada una.

Este rango de solubilidad de las proteínas determina las condiciones que deben prevalecer para cada una de las precipitaciones o fracciones. Por lo tanto esta tecnología requiere control estricto de cinco variables que son:

- pH: 4.4 a 7
- Fuerza iónica: 0.001 - 0.16
- Concentración de etanol: 0-40%
- Concentración de proteínas: 0.2-66 g/l
- Temperatura: 0 a - 10 ° C.

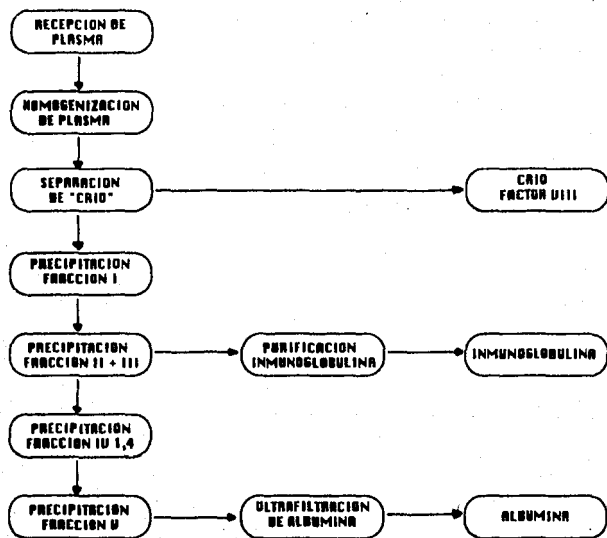
Este control de variables más un diseño adecuado de sistemas de centrifugación, microfiltración y ultrafiltración, acompañados de unas buenas condiciones de esterilidad y limpieza apegados a normas internacionales, garantizan que esta tecnología sea adecuada para la producción de hemoderivados.

Esta tecnología es la que se ha empleado en las plantas productoras en México como centros laborales de la SSA en sus instituciones y Laboratorios Cutter de México S.A. de C.V.; ha sido validada con ayuda de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización de las Naciones Unidas por el Desarrollo Industrial (ONUDI) y empresas consultoras privadas y podría esta institución ser una de las fuentes de tecnología a acudir.

Otras de las instituciones públicas como el Human Institute utilizan esta tecnología, encontrándose disponible para el proyecto.

La tecnología para producción de Factor VIII esta disponible en el New York Blood Center, que como ya se mencionó anteriormente, es un organismo público de los Estados Unidos de Norteamérica. El proyecto debe contar con la base de recursos humanos técnicos suficiente para asimilarla en su momento.

## DIAGRAMA DE BLOQUES PARA HEMODERIVADOS



## **PROCESO DE PRODUCCION (23,28,29,42,57.)**

### ***Recibo y almacenamiento de plasma***

El plasma se recibe refrigerado en cajas de tipo Caprifase conteniendo de 100 - 120 bolsas especiales de plástico de 220 ml promedio c/u, se pesan y clasifican en la antecámara de +4 ° C, teniendo cuidado de registrar el número de lote y fecha, de ahí se envían a la cámara de almacenamiento de -40 ° C hasta su liberación para enviarse al área de producción.

De este almacenamiento se retira normalmente cada semana el plasma necesario, calculando el número total de bolsas de acuerdo al volumen del lote de 3000 Lts de plasma.

Antes de retirar las bolsas, se registra la fecha y el lote a procesar; así mismo ya en la antecámara de +4° C se cambian las bolsas de las cajas caprifase a canastillas metálicas que soporten en tratamiento de inmersión en nitrógeno líquido.

El plasma en canastillas provenientes de la antecámara de almacenamiento (+4 °C) es trasladado al área de apertura de bolsas, a través de un transfer, donde se congelan por inmersión en nitrógeno líquido de la siguiente forma: Cada canastilla conteniendo entre 100 - 120 bolsas de plasma es sumergido en una tina con nitrógeno líquido (TAP-101) con la finalidad de congelar (aproximadamente a -70 ° C) y cristalizar el plasma, lográndose así facilitar su apertura y minimizar las pérdidas por mermas en las bolsas. El manejo de las canastillas durante la inmersión, se hace mediante el uso de un poliplasto manual.

Posteriormente, se hace la apertura manual de las bolsas: Estas ya congeladas se colocan sobre mesas de trabajo y se procede a su apertura, depositando el plasma congelado en cubetas de plástico.

El plasma congelado, es descargado en forma manual de las cubetas dentro del ducto de alimentación al molino ML-101.



### ***Molienda, Descongelación y Homogeneización de Plasma***

El plasma congelado entra al molino de cuchillas (ML-101) a través del ducto de alimentación, obteniéndose un hielo tipo "frappé" el cual por medio de un transportador helicoidal inclinado (TP-101) es llevado en forma continua para ser descargado en el tanque (TH-101) de homogeneización donde se descongela y homogeneiza.

La descongelación y homogeneización del plasma efectuada de manera simultanea en el tanque TH-101, se realiza circulando agua a temperatura ambiente por la chaqueta, agitando con un agitador de doble propela (AG-105) de velocidad variable. Al término de esta operación, el plasma descongelado debe estar entre 0 y 1° C.

El plasma ya descongelado y homogeneizado en el tanque TH-101 se descarga mediante las bombas de transferencia de plasma P-101 y se hace pasar por un filtro tipo canasta para retener los posibles restos plásticos de bolsas y residuos gelados que trae el plasma.

### ***Clarificación del Plasma***

El plasma filtrado se alimenta a las centrifugas refrigeradas CE-101 para su clarificación de las cuales el sobrenadante debe mantenerse a  $0.5 \pm 0.5^\circ \text{C}$  y descargarse en el reactor R-101, donde se realiza la precipitación de la fracción I.

### ***Precipitación de la Fracción I al 8% de Etanol***

Se verifica el volumen del plasma que está cargado en el Reactor R-101, se mide el pH y se ajusta a  $7.4 \pm 0.2$  con solución buffer de acetatos pH 4, que debe adicionarse junto con el alcohol etílico.

Se determina la cantidad de etanol al 95% necesaria para obtener la concentración del 8% y se adiciona junto con el buffer a un flujo de 2.5 lt por minuto y a una temperatura de  $-20^\circ \text{C} \pm 5^\circ \text{C}$ ; durante esta adición, la temperatura de la solución debe bajar hasta  $-2^\circ \text{C}$ .

La agitación es un punto importante para alcanzar la uniformidad en la concentración de alcohol, por lo que el reactor R-101 tiene dos tipos de agitadores uno tipo ancla (AG-101) que funciona a 15 rpm para facilitar la precipitación de la fracción I (fibrinógeno) y un

agitador de propela marina AG-106 que gira a 125 rpm para la disolución de los reactivos añadidos (alcohol y buffers).

Para controlar la temperatura en el reactor se utiliza como refrigerante una solución de etilenglicol-agua al 60% en peso que se hace circular a través de la chaqueta a una temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ .

La suspensión resultante a temperatura de  $-2^{\circ}\text{C}$  es enviada a las centrífugas CE-101 con las bombas de descarga de reactores P-103 a un flujo de 2700 lt/hora (45 LPM), donde se separa el precipitado de la fracción I (fibrinógeno) que se desecha y el sobrenadante I que es enviado al reactor R-102, donde se lleva a cabo la precipitación de la Fracción II + III, empleando para ello una solución de Etilenglicol-agua con la chaqueta de los reactores.

#### *Precipitación de la fracción II + III al 25%*

Se verifica el volumen de sobrenadante que está cargado en el reactor R-102, se mide el pH y se ajusta a  $6.8 \pm 0.08$  con ácido acético 10 M, el cual es adicionado junto con el etanol necesario para lograr la precipitación de la fracción II+III al 25%

La temperatura de la solución en el reactor debe estar a  $-2^{\circ}\text{C}$  antes de iniciar la adición. El etanol se adiciona a 2.5 lt/min a  $-20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y durante esta adición debe bajarse la temperatura de la solución hasta  $-5^{\circ}\text{C}$ , controlando la temperatura con etilenglicol a  $-30^{\circ}\text{C}$  por la chaqueta del reactor. La agitación en este paso debe mantenerse por dos horas después de la adición de etanol, para que la solución reaccione completamente.

El reactor R-102 también tiene dos tipos de agitadores cuyas funciones ya fueron descritas en el reactor R-101, el agitador tipo ancla AG-102 y el agitador de propela marina AG-107.

La suspensión obtenida en el reactor R-102 es alimentada a las centrífugas CE-101 a través de las bombas P-103 a un flujo de 1800 lts/hr (30 LPM). En las centrífugas se separa el sobrenadante II + III, el cual se envía a los reactores de fraccionamiento R-101 y R-104 (también con los agitadores mencionados con anterioridad) en partes iguales, para la posterior purificación de albúmina; mientras que el precipitado II + III se pesa, registra y almacena en congelación para su

procesamiento posterior (obtención de inmunoglobulina).

El reactor R-102 descargado se lava con agua inyectable para luego ser inmediatamente cargado con un tercio del volumen de cada uno de los reactores R-101 y R-104 por medio de la bomba P-103. CUADRO V-3

### **5.2.1 Descripción del proceso de producción de Albúmina**

#### *Precipitación Fracción IV-1 al 20%*

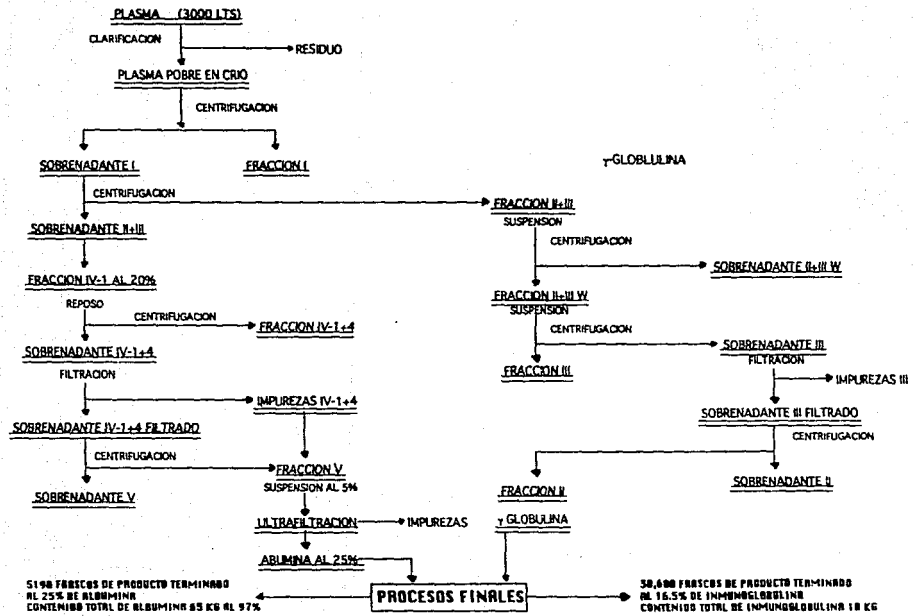
El sobrenadante de la fracción II + III se precipita simultáneamente en los reactores R-101, R-102 y R-104, para dar lugar a la fracción IV-1.

El sobrenadante II + III cargado en los reactores R-101, R-102 y R-104 debe mantenerse a  $-5^{\circ}\text{C}$ , el pH debe ajustarse a  $5.25 \pm 0.05$  con buffer de acetatos pH 4 al 20%, el cual se adiciona junto con el agua bidestilada apirogénica (grado inyectable) necesaria para el ajuste de fuerza iónica y a la vez la concentración de alcohol para que precipite la fracción IV-1 al 20%.

Se agrega el agua inyectable a  $5^{\circ}\text{C}$ , a un flujo de 2.5 lt/min; durante esta adición la suspensión debe mantenerse a  $-5^{\circ}\text{C}$ . La adición de agua y buffer es simultánea en cada uno de los reactores. El agua inyectable se obtiene del sistema de recirculación general a  $80^{\circ}\text{C}$ , haciéndola pasar por el intercambiador de placas EA-101 para bajar su temperatura a  $5^{\circ}\text{C}$  y ser distribuida en los tres reactores, mientras tanto, el buffer de acetatos se tiene en los tanques TB-101 y TB-102 para ser adicionado a cada uno de los reactores por medio de sus bombas dosificadoras y así adicionarse simultáneamente con el agua inyectable.

Al terminar la adición de agua y buffer se para la operación del agitador tipo propela de cada reactor y se mantienen en agitación durante una hora con el agitador tipo ancla a 15 rpm, al término de la cual la solución debe mantenerse en reposo y sin agitación durante 6 horas mínimo para facilitar la aglomeración de proteínas.

### DIAGRAMA DE PROCESO DE PRODUCCION



### **Precipitación Fr IV-4 al 40%**

Después de concluido el reposo, se procede a la precipitación de la fracción IV-4 al 40% para lo cual debe ajustarse el pH a  $6.05 \pm 0.05$  con bicarbonato de sodio 1M que se adiciona con las bombas dosificadoras P-105 y P-106 a un flujo de 2.5 lt/min. Durante la adición del bicarbonato debe mantenerse la temperatura de la solución en los reactores a  $-5^{\circ}$  C por medio de la circulación de etilenglicol-agua al 60% en su chaqueta.

Finalizada la adición se para la operación del agitador tipo propela en cada reactor y se mantiene la solución en agitación durante una hora con el agitador tipo ancla a 15 rpm.

A continuación se dosifica el etanol requerido para que la concentración sea del 40% a un flujo de 2.5 lt/min en cada uno de los reactores y durante esta adición se mantiene la temperatura en los reactores a  $-5^{\circ}$  C. El etanol debe adicionarse a una temperatura de  $-20 \pm 5^{\circ}$  C. La agitación debe mantenerse durante dos horas para que la solución reaccione completamente con el agitador tipo ancla, manteniendo la temperatura a  $-5^{\circ}$  C.

La suspensión de Fracción IV-1,4 obtenida en los reactores R-101, R-102 y R-104, debe ser centrifugada. El precipitado de la Fracción IV-1,4 (Alfaglobulinas de Lipoproteínas) se desecha, mientras que el sobrenadante de la Fracción IV-1,4 es transferido hacia los tanques de balance de las centrifugas, y de este se alimenta a los Reactores a través del filtro prensa (FP-101) con el fin de eliminar partículas que hayan sido arrastradas. Cada reactor se descargará por separado, de acuerdo a la siguiente secuencia:

#### **R-104**

El reactor R-104 es descargado hacia las centrifugas CE-101 por medio de las bombas P-103 a un flujo de 750 lt/Hr (12.5 LPM), de donde se separa el sobrenadante IV-1,4 que es enviado al tanque de balance TH-101 y el precipitado obtenido de la Fracción IV-1,4 se desecha.

El sobrenadante IV-1,4 es filtrado a través de los filtros prensa FP-101 a un flujo de 500 lt/Hr, utilizando las bombas P-108 y recibido en el reactor R-103.

Previamente a la filtración se preparan los filtros prensa con la formación de una precapa de ayuda - filtro para lo cual se agregan 0.5 gr. de celite/lt de sobrenadante, en agua inyectable y se hace recircular a través de los filtros por medio de las mismas bombas, hasta que la suspensión sea completamente clara.

Así el reactor R-103 queda cargado con el sobrenadante IV-1,4 filtrado y listo para iniciar la precipitación de la fracción V.

### R-102

En seguida la suspensión de fracción IV-1.4 precipitada en el reactor R-102 es alimentada a las centrífugas CE-101 por medio de las bombas P-103 a un flujo de 750 lt/Hr (12.5 LPM), esta alimentación debe ser a -5° C. Así en las centrífugas se separa el precipitado IV-1,4, que es cargado en el reactor R-104 (previamente lavado) que ahora se utiliza como tanque de balance.

El sobrenadante IV-1,4 es filtrado con los filtros prensa FP-101 a un flujo de 500 lt/Hr para ser recibido en el reactor R-102 (previamente lavado.)

También la precava de ayuda-filtro fue previamente formada como ya se describió anteriormente. Para esta filtración se emplean nuevos medios filtrantes de acetado de celulosa. La alimentación en los filtros prensa debe tener una temperatura de -5° C, en esta operación el filtrado también debe ser completamente claro.

### R-101

Finalmente la suspensión de fracción IV-1,4 precipitada en el reactor R-101 es descargada y alimentada a las centrífugas CE-101 a un flujo de 750 lt/Hr y a una temperatura de -5° C. El sobrenadante obtenido en las centrífugas es enviado al tanque TH-101, mientras que el precipitado es desechado. El sobrenadante IV-1,4 es filtrado con los filtros prensa, siguiendo el procedimiento descrito para R-104.

### **Precipitación de la fracción V al 40%**

El total de la fracción V es precipitada en los reactores R-102, R-103 y R-104 de manera independiente, por lo que el precipitado de la Fracción V se obtiene en tres diferentes lotes.

Al sobrenadante IV-1,4 filtrado y cargado en los reactores R-102 R-103 y R-104 se les ajusta el pH a  $4.85 \pm 0.05$  con buffer de acetatos pH 4 al 40%. El buffer se bombea del tanque (móvil) TB-101 con la bomba dosificadora P-105 a un flujo de 115-120 ml/min. Durante esta adición el agitador tipo propela funciona a 125 rpm y la temperatura se baja a  $-6^{\circ}$  C, empleando etilénglicol a  $-30^{\circ}$  C como refrigerante a través de la chaqueta del reactor.

Al término de la adición de buffer se detiene el agitador de propela y la solución continua en agitación durante dos horas con el agitador tipo ancla a 15 rpm, manteniendo la temperatura a  $-6^{\circ}$  C.

La suspensión de fracción V precipitada en los reactores R-102, R-103 y R-104 se alimenta a las centrífugas CE-101 por medio de la bomba P-103, a un flujo de 1500 Lts/Hr. De esta centrifugación se obtiene el sobrenadante Fracción V, que es enviado al sistema de recuperación de etanol, y el precipitado de la Fracción V es almacenada en congelación para posteriormente enviarse a ultrafiltración.

### **Ultrafiltración**

En total se obtienen 340.2 Kg de precipitado de la Fracción V (partiendo de 3000 Lts.de plasma), la cual se divide como ya se mencionó en tres lotes de 113.4 Kg c/u, para su ultrafiltración.

Esta operación de ultrafiltración antes de iniciarse requiere de una preparación previa que consiste en la resuspensión del precipitado Fracción V y esterilización de esta suspensión: El primer precipitado de Fracción V almacenado en congelación es llevado en bolsas de plástico y vaciado en el tanque de resuspensión TCE-101, el cual previamente es cargado con agua inyectable a  $5^{\circ}$  C suficiente para obtener una suspensión al 10% de proteínas. La resuspensión de esta pasta se logra con el agitador de propela AG-111 de velocidad variable.

Durante la resuspensión la temperatura debe mantenerse a 5° C, utilizando como refrigerante etilenglicol-agua en la chaqueta del tanque TCE-101.

Al término de la resuspensión del precipitado de la Fracción V, se procede a su esterilización por filtración, haciéndola pasar a través del filtro FE-101 tipo cartucho (incluye prefiltro). Filtros de profundidad.

La suspensión esterilizada se recibe en el tanque de ultrafiltración TCE-102 el cual se debe mantener siempre en agitación a una temperatura de 5° C, que se logra mediante la circulación de etilenglicol a -30° C a través de la chaqueta del tanque.

En seguida la suspensión esterilizada comienza a ultrafiltrarse en los ultrafiltros UF-101; esta ultrafiltración en sí consta de dos pasos, el primero denominado diafiltración o lavado molecular (de etanol y sales) y el segundo que recibe el nombre de concentración.

La diafiltración se lleva a cabo a volumen constante y tiene el propósito de eliminar el etanol y sales presentes en la suspensión, esta eliminación se logra mediante la reposición con agua inyectable a 5° C del volumen de filtrado eliminado a través de los ultrafiltros a un flujo controlado de 125 lt/Hr. El volumen necesario de agua de reposición será aproximadamente igual a 5 veces el volumen inicial de suspensión. Mientras se está llevando a cabo la diafiltración, la suspensión estará recirculándose al tanque TCE-102, lo cual se logra con la bomba de desplazamiento positivo de los ultrafiltros.

Es importante durante la diafiltración mantener la misma presión diferencial a través de los ultrafiltros con la finalidad de garantizar el balance de las corrientes y la eficiencia del sistema.

El segundo paso llamado concentración, se inicia inmediatamente después de la diafiltración y consiste en cerrar el suministro de reposición de agua de lavado, dejando que la suspensión de proteínas al 10% ya sin alcohol continúe recirculándose a través de los ultrafiltros, de esta manera se continúa eliminando agua, con lo cual al disminuir volumen se logra concentrar la albúmina hasta el valor deseado del 26%-27%.



Durante esta concentración las variables de flujo, presión, temperatura y viscosidad se vuelven críticas, por lo que el sistema requiere una estricta vigilancia de las mismas.

Adicional a lo anterior, el sistema estará bajo una campana de flujo laminar y clasificación 100.

El primer lote de albúmina concentrada en el tanque TCE-102 es enviado al tanque de formulación TF-201 A (móvil) por medio de la bomba de los ultrafiltros y de aquí es trasladado a refrigeración. Ahí espera a la albúmina obtenida de los otros dos lotes, en los tanques TF-201 B y TF-201 C, para que posteriormente se manejen como un solo lote en el Area de Procesos Finales para su envasado y acondicionamiento final.

### **Descripción de procesos finales**

El producto concentrado que se obtiene de la operación de ultrafiltración contiene aproximadamente 26% de proteínas (con un contenido mínimo del 96% de pureza electroforética de la albúmina). Se recibe en un tanque con capacidad para 2000 lt en donde se lleva a cabo la formulación del producto terminado (granel).

El lote de albúmina concentrada al 26% p/v por ultrafiltración en el tanque TCE-102, se envía por medio de la bomba de los ultrafiltros al tanque de formulación TF-201 A (móvil), el cual se traslada a una cámara con temperatura de refrigeración en donde se almacena por un periodo de dos días. Al término de la concentración del lote, se toma una muestra para la determinación de los siguientes análisis: % de proteínas, Na+, K+, densidad y pirógenos.

### **Formulación**

La formulación se inicia prácticamente con la interpretación de los resultados obtenidos por los análisis efectuados a las muestras de ultrafiltración y esta comprende la formación de una suspensión entre el producto ultrafiltrado, caprilato de sodio, acetil triptofanato de sodio, acetato de sodio trihidratado, hidróxido de sodio y agua destilada libre de pirógenos.

En primer lugar se recupera el tanque TF-201 A de la cámara refrigerada, para llevarse al área de formulación en donde se pesa, posteriormente se pesan ciertas cantidades de agua destilada libre de pirógenos, caprilato de sodio\*, acetil triptofanato de sodio\*, acetato de sodio trihidratado\*\* e hidróxido de sodio, todo esto se adiciona al tanque de formulación en condiciones de flujo laminar clase 100\*\*\* y agitación constante hasta disolución total. Al término de esta operación se toma una muestra para efectuar los siguientes análisis: % de proteínas,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , pH el cual se ajusta con hidróxido de sodio (NaOH) 1N o ácido acético 1N, en seguida se pesa la suspensión y se prepara el equipo para llevar a cabo la esterilización del proceso por microfiltración.

\* Los compuestos como el caprilato de sodio y acetil triptofanato de sodio cumplen una doble función ya que estabilizan las soluciones finales de albúmina contra efectos de termocoagulación y a la vez contribuyen con la aportación de iones sodio, para lograr la isotonicidad del producto terminado.

\*\* Para el ajuste de iones sodio para lograr la isotonicidad en el producto final.

\*\*\* Según Federal Standard 209B

En este paso se ajusta la concentración final de albúmina al 25% en peso.

### *Prefiltración y esterilización por filtración*

Para la eliminación de impurezas se utiliza un sistema de filtración formado por portafiltros, tubería, conexiones y manómetros, todo de acero inoxidable 316, los portafiltros aceptan filtros tipo cartucho con tamaños de poro de 1.0, 0.7 (utilizados como prefiltros) y 0.22 micras (utilizado como filtro esterilizante). El sistema y los filtros se esterilizan previamente a su utilización, posteriormente se ensamblan en condiciones de flujo laminar con clase 100, poco antes de empezar la operación de filtración se efectúa la determinación de integridad en los filtros del tanque TF-201 A a el tanque TF-201 B, a un flujo de 136 Lts/hr, en un rango de presión de 1-3.5 Kg/cm<sup>2</sup>, utilizando aire comprimido estéril como medio impulsor del líquido.

Al término de esta operación. se toma una muestra para efectuar los siguientes análisis: % de proteínas, concentración de iones sodio y potasio, pH, pirógenos, identidad y validación de la esterilidad del producto y se procede al llenado.

#### ***Lavado y esterilizado de frascos, tapones y retapas de aluminio***

Antes de iniciar el llenado de los frascos, se efectúan otras operaciones, tales como lavado y esterilizado de frascos, tapones y retapas de aluminio.

La limpieza de los frascos se lleva a cabo en forma automática en la lavadora de frascos, la cual está acoplada a un tren continuo de operaciones, las que incluyen en su primera etapa el lavado y esterilizado de los frascos en forma continua y sincronizada.

Los tapones de hule y retapas de aluminio se lavan de forma semimanual en un área separada, posteriormente se secan para introducirlos a una autoclave de doble puerta y recibirlos ya estériles en el área de llenado (área aséptica clase 10,000 con flujo laminar), listos para cargarse a la máquina taponadora.

#### ***Llenado. taponado y engargolado***

El producto estéril se envasa en la segunda etapa del tren de operaciones, efectuándose el llenado, taponado y engargolado de los frascos en forma continua y sincronizada a un flujo neto de aproximadamente 25 frascos/minuto.

Las operaciones de llenado y taponado se llevan a cabo en un área aséptica clase 100 y flujo laminar. El producto se envasa en frascos de vidrio con capacidad de 60 ml, a un volumen final de 50 ml, con un contenido del 25% p/v de proteínas y 96% de albúmina, como pureza electroforética mínima. Al final de las operaciones, los frascos se reciben en una mesa circular giratoria de donde se envían al área de pasteurización, por medio del transportador tipo banda acoplada a la mesa circular.

### ***Pasteurización***

Los frascos se reciben en una mesa circular giratoria de donde se distribuyen manualmente a las tinas de pasteurización PE-205. El producto envasado se pasteuriza \*\*\* a  $60^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$  por espacio de 10 horas (según CFR 21 partes 600 a 799 abril 1985) una vez terminado el tiempo de pasteurización los frascos se envían al área de incubación.

\*\*\* Concluyendo la operación se toma una muestra representativa del lote para llevar a cabo la validación de la operación.

### ***Incubación***

Todos los frascos se incuban a temperatura de  $20-35^{\circ} \text{C}$  por lo menos durante dos días, al término de la incubación los frascos se trasladan al área de revisión óptica por medio de un carro transportador.

### ***Revisión óptica***

Los frascos se dosifican manualmente a una mesa circular giratoria de donde se abastece a los transportadores tipo banda de tablillas con funcionamiento semi-automático (de paro y arranque), las cuales viajan frente a módulos o gabinetes con pantallas iluminadas (PI-206) para que el personal especializado lleve a cabo la inspección visual frasco por frasco y acepte o rechace por alto contenido de partículas, turbidez o color no característico del producto final.

### ***Etiquetado, encartonado y estibado del producto terminado***

Los frascos revisados se reciben en una mesa circular giratoria de donde se envían por medio de un transportador tipo banda de tablillas en el área de acondicionamiento de producto terminado, donde se reciben en la mesa circular giratoria, la cual abastece a los transportadores tipo mesa banda. Las operaciones de engomado y colocación de etiquetas, introducción de instructivos, foliado y encartonado se llevan a cabo en forma manual sobre los transportadores mesa banda.

Al término de las operaciones las cajas con el producto terminado se estiban en una tarima y por medio de un montacargas se trasladan al almacén de producto terminado, en donde se almacenan en la subárea de cuarentena en espera de los resultados aprobatorios de los análisis efectuados por control de calidad para la liberación del producto y su próxima distribución. El almacén de producto terminado deberá estar a temperatura de  $5 \pm 3^{\circ} \text{C}$ .

La capacidad de producción de albúmina será a razón de 5,190 frascos por semana, con un rendimiento de 1.73 frascos de albúmina por litro de plasma; pudiéndose en condiciones ideales, alcanzar una relación de dos frascos por litro de plasma.

### **5.2.2 Descripción del proceso de producción de Inmunoglobulinas**

La obtención de la inmunoglobulina normal inicia con el precipitado obtenido de la precipitación y separación de la fracción II + III.

#### *Fracción II + III al 20%*

El precipitado de la fracción II + III que ha permanecido en congelación hasta su utilización, es transportado y vaciado en el tanque TCE-101. Este tanque es previamente cargado con el volumen necesario de agua inyectable a  $5^{\circ} \text{C}$  y después enfriado a  $1^{\circ} \text{C}$  para obtener una resuspensión parcial de esta pasta. La resuspensión se realiza con el agitador tipo propela AG-111 de velocidad variable, manteniéndose la temperatura a  $1^{\circ} \text{C}$  mediante el uso de refrigerante de etilenglicol-agua en la chaqueta del tanque.

Al término de esta resuspensión se descarga el tanque TCE-101 utilizando la bomba P-107 A y la solución se alimenta al reactor R-101. En seguida se adiciona el complemento de agua inyectable a  $5^{\circ} \text{C}$  a este reactor para lograr la disolución total, asegurándose de mantener la solución a  $1^{\circ} \text{C}$ .

NOTA: Esta disolución total se determina como 1.5 veces el volumen de plasma inicial (1500 lts.) del que se obtuvo la pasta fracción II + III.

Después de la disolución total se adiciona el etanol hasta el 20% a un flujo de 2.5 lt/min. y temperatura de  $-20^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{ C}$  mediante la bomba P-102. Al adicionar el etanol se debe disminuir la temperatura conforme progresa la adición hasta  $-5 \pm 0.5^{\circ} \text{ C}$  evitando el congelamiento conforme a la siguiente tabla guía:

% ALCOHOL ADICIONADO	TEMPERATURA		
0.0	+1.0° C	a	0.0° C
20.0	0.0° C	a	-2.0° C
40.0	-1.5° C	a	-3.5° C
60.0	-2.75° C	a	-4.75° C
80.0	-4.0° C	a	-5.5° C
100.0	-4.5° C	a	-5.5° C

El reactor R-101 emplea etilenglicol-agua como refrigerante para el control de la temperatura.

La solución de Fr. II + IIIw en el reactor R-101 es alimentada a temperatura de  $-5 \pm 0.5^{\circ} \text{ C}$  a las centrifugas refrigeradas CE-101 por medio de la bomba de descarga de reactores P-103, a un flujo de 1500 lts/hr.

De la centrifugación se obtiene el sobrenadante II + IIIw que se envía al sistema de recuperación de etanol y el precipitado de la fracción II + IIIw que es la esencia del producto buscado (inmunogammaglobulinas), es cargado manualmente en el tanque TCE-101

#### *Fracción III al 17%*

Antes de cargar el tanque TCE-101 con el precipitado de la fracción II + IIIw, esta debe ser pesada y con este dato calcular y agregar la cantidad de agua inyectable a  $5^{\circ} \text{ C}$ , necesaria para obtener una resuspensión parcial de la pasta, adicionando también el acetato de sodio 4 M para ajuste iónico y buffer de acetatos pH 4 para ajustar a un pH de  $5.35 \pm 0.10$ . Esta mezcla se agita y se enfría a  $1^{\circ} \text{ C}$  y posteriormente se añade la pasta manteniendo en agitación durante una hora con el agitador AG-111 manteniendo la T a  $0.5 \pm 0.5^{\circ} \text{ C}$ .

Disuelto el precipitado, la suspensión es enviada al reactor R-101 (previamente lavado) por medio de la bomba P-107, ya en este reactor se adiciona el agua inyectable a 5° C para lograr la dilución total de la pasta, durante esta adición debe mantenerse la temperatura entre 0 y 1° C.

En seguida se adiciona la cantidad de etanol para obtener una concentración del 17%, esta dosificación se realiza a un flujo de 2.5 lts/min por medio de la bomba P-102 A, disminuyendo la temperatura conforme progresa la adición de alcohol hasta  $-5 \pm 0.5^\circ \text{C}$ , evitando el congelamiento. Se mantiene en agitación durante 30 minutos para que la reacción se complete utilizando el agitador tipo ancla AG-101 a 15 rpm.

La suspensión de fracción III precipitada en el reactor R-101 es descargada por la bomba P-103 y alimentada a  $-6^\circ \text{C}$ , a las centrifugas CE-101, a un flujo de 1500 lts/hr. De las centrifugas se obtiene la pasta fracción III, que es desechada y el sobrenadante III que se envía al tanque TH-101.

El sobrenadante III debe ser filtrado a través de los filtros prensa FP-101, los cuales son precisamente preparados con una solución de ayuda filtro, el flujo de filtración se mantiene a 500 lts/hr, por medio de las bombas P-108, asegurándose de mantener la temperatura a  $-6^\circ \text{C}$  en el tanque TH-101. El filtrado debe de ser completamente claro y recibido en el reactor R-102.

### *Fracción II al 25%*

Al sobrenadante III ya filtrado y cargado en el reactor R-102 se le ajusta el pH, a un valor de  $7.4 \pm 0.05$  mediante la adición de bicarbonato de sodio 0.8 M utilizando la bomba dosificadora P-105 y el tanque de soluciones buffer TB-101, a un flujo de 2.5 lts/min. Durante esta adición debe mantenerse la temperatura a  $-6 \pm 0.5^\circ \text{C}$ , utilizando refrigerante de etilenglicol-agua en la chaqueta del reactor.

Después de agregar el bicarbonato, se adiciona la cantidad de etanol frío necesario para concentrar al 25%, a un flujo de 2.5 lts/min. por medio de la bomba P-102, teniendo la precaución de mantener la temperatura a  $-6 \pm 0.5^\circ \text{C}$ . Durante estas adiciones debe mantenerse en

agitación la solución mediante el agitador tipo propela AG-107 a 125 rpm.

Precipitada la fracción II, el reactor R-102 es descargado mediante la bomba P-103 hacia las centrífugas CE-101 a un flujo de 1500 lts/hr. La temperatura de alimentación a las centrífugas debe de ser de  $-6^{\circ}$  C. De esta última operación se obtiene el sobrenadante II, que es enviado al sistema de recuperación de etanol, y la pasta fracción II (inmunoglobulina) se almacena en congelación ( $-30^{\circ}$  C) hasta su tratamiento en PROCESOS FINALES.

### **Descripción de procesos finales**

Una vez terminada la centrifugación de la fracción II se recupera el precipitado de las centrífugas en forma manual, durante esta operación el laboratorio de control de proceso toma una o varias muestras del precipitado para su análisis y determinación de los siguientes parámetros: % de proteínas, % de humedad, iones sodio, potasio, cloro y densidad.

El precipitado se guarda en bolsas de polietileno con capacidad de 10 Kg/bolsa, colocándose una etiqueta de identificación y control, las bolsas se almacenan a temperatura de congelación de  $-30 \pm 5^{\circ}$  C hasta su utilización en el área de procesos finales.

### **Formulación (I)**

La formulación se inicia prácticamente con la interpretación de los resultados obtenidos por los análisis efectuados a las muestras del precipitado de la fracción II y esta comprende la formación de una suspensión entre la pasta, agua destilada libre de pirógenos, cloruro de sodio, glicina y timerosal. En primer lugar se recupera la pasta del almacén para llevarse al área de formulación en donde se pesa. A continuación se vacía en el tanque de formulación TF-201 G, y se pesa una cantidad de agua destilada libre de pirógenos equivalente y también una cierta cantidad de cloruro de sodio, todo esto se adiciona al tanque de formulación en condiciones de flujo laminar clase 100 y agitación constante hasta disolución total. Al término de esta operación se mide y se ajusta el pH a  $6.8 \pm 0.1$  con ácido acético 1N, hidróxido de sodio (NaOH) 1N o buffer de acetatos pH  $4 \pm 0.1$ , a continuación se pesa la suspensión y se prepara el equipo para llevar



acabo la eliminación de impurezas por filtración.

### ***Prefiltración***

Para efectuar la filtración se usa un sistema (PF-201) formado por portafiltros, tubería, conexiones y manómetros, todo de acero inoxidable 316. Los portafiltros aceptan filtros tipo cartucho con tamaño de poro de 0.8 y 0.45 micras, los cuales se utilizan como prefiltros (es por eso que a esta filtración se le conoce como prefiltración). El sistema de filtración y los filtros se esterilizan previamente a su utilización, posteriormente se ensamblan en condiciones de flujo laminar clase 100.

La suspensión se filtra a un flujo de 100-110 lts/hr, en un rango de presión de 1-3.5 Kg/cm<sup>2</sup> (se utiliza aire comprimido estéril como medio impulsor del líquido), la suspensión filtrada se recibe en el tanque TF-201 H.

Al término de esta operación se toma una muestra para efectuar los siguientes análisis: % de proteínas, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y pH, en seguida se pesa la suspensión.

### ***Formulación (II)***

Se utilizan los resultados obtenidos por los análisis efectuados a la muestra y se lleva a cabo en ajuste de iones Na<sup>+</sup> mediante la adición de cloruro de sodio, se continúa la formulación de la suspensión con la adición de glicina y solución de timerosal al 10% utilizados como estabilizador y conservador respectivamente, todo esto se adiciona al tanque en condiciones de flujo laminar clase 100 y agitación constante hasta la disolución final.

Al término de esta operación se mide y ajusta el pH de la suspensión a  $6.8 \pm 0.1$  con ácido acético 1N o NaOH 1N y se pesa.

### ***Liofilización***

El tanque que contiene la suspensión se lleva al área de liofilización donde se vacía en charolas. La liofilizadora (LT-208) se carga con la suspensión para iniciar el ciclo de secado. Una vez terminado el ciclo de liofilización, el polvo o producto liofilizado se recupera

manualmente en condiciones ambientales de clase 100 y % de humedad relativa controlada, al término de esta operación se toma una muestra para la determinación de % de proteínas, % de humedad, Na<sup>+</sup>; K<sup>+</sup>. El polvo liofilizado se guarda en bolsas de polietileno colocándoles una etiqueta que se utiliza para el control e identificación del polvo liofilizado en el almacén. Las bolsas se almacenan a  $5 \pm 3^{\circ}$  C.

### **Formulación (III)**

La formulación o reconstitución del polvo liofilizado se inicia con la interpretación de los resultados de los análisis efectuados a la muestra del producto liofilizado. La formulación se basa principalmente en la adición de cierta cantidad de agua destilada libre de pirógenos, en primer lugar se recupera en lote de polvo liofilizado del almacén para llevarse al área de formulación en donde se pesa, posteriormente se vacía en el tanque de formulación TF-201 H y se pesa el agua destilada libre de pirógenos y se vacía en el tanque en condiciones de flujo laminar clase 100 y agitación constante hasta disolución total. Al término de esta etapa se mide y ajusta el pH a  $6.8 \pm 0.1$  con ácido acético 1N y NaOH 1N, a continuación se pesa la suspensión y se prepara el equipo para llevar a cabo la esterilización por filtración.

### **Prefiltración (II)**

Para efectuar la filtración se utiliza el sistema PF-201 formado por un portafiltro, tubería, conexiones y manómetros, todo de acero inoxidable 316. El portafiltro acepta un filtro tipo cartucho con tamaño de poro de 0.45 micras, el cual se utiliza como prefiltro. El sistema de filtración y el filtro se esterilizan antes de utilizarse, posteriormente se ensamblan en condiciones de flujo laminar clase 100.

La suspensión se prefiltra inicialmente a un flujo de 100-110 lts/hr, en un rango de presión de 1-3.5 Kg/cm<sup>2</sup> (se utiliza aire comprimido estéril como medio impulsor del líquido) y una vez filtrada, se recibe en el tanque TF-201 I.

Al término de esta operación se toma una muestra para efectuar los siguientes análisis: % de proteínas, ajuste de pH a  $6.8 \pm 0.1$  con ácido acético 1N y NaOH 1N, a continuación se pesa la suspensión.

#### **Formulación (IV)**

Una vez realizado el análisis se pesa una cantidad de agua destilada libre de pirógenos para adicionarse al tanque de recepción de filtrado TF-201 I en condiciones de flujo laminar clase 100 y agitación constante hasta disolución total.

Al término de esta operación se mide y ajusta el pH a  $6.8 \pm 0.1$  con ácido acético 1N o NaOH 1N, a continuación se pesa la suspensión y se prepara el equipo para esterilizar el producto final por filtración.

#### **Esterilización por filtración**

Para efectuar la esterilización por filtración se utiliza el sistema FE-101 formado por un portafiltro, tubería, conexiones y manómetros, todo en acero inoxidable 316; el portafiltro acepta un filtro tipo cartucho con tamaño de poro de 0.22 micras, el cual se utiliza como filtro final (esterilizador). El sistema de filtración y el filtro se esterilizan antes de utilizarse, posteriormente se ensamblan en condiciones de flujo laminar clase 100.

Antes de empezar la esterilización por filtración se efectúa la determinación de integridad en el filtro con tamaño de poro. a continuación la solución se filtra a un flujo de 100-110 lts/hr, en un rango de presión de 1-3.5 Kg/cm<sup>2</sup> (se utiliza aire comprimido estéril como medio impulsor del líquido), la solución filtrada se recibe en tanque TF-201 D, al término de esta operación se toma una muestra para efectuar los siguientes análisis: % de proteínas, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, pirógenos, pH, identidad y validación de la esterilización.

#### **Lavado y esterilizado de frascos, tapones y retapas de aluminio**

Antes de iniciar el llenado de los frascos, se efectúan otras operaciones, tales como lavado y esterilizado de frascos, tapones y retapas de aluminio.

La limpieza de los frascos se lleva a cabo en forma automática en la lavadora de frascos, la cual está acoplada a un tren continuo de operaciones, las que incluyen en su primera etapa el lavado y esterilizado de los frascos en forma continua y sincronizada.

Los tapones de hule y retapas de aluminio se lavan de forma semimanual en un área separada, posteriormente se secan para introducirlos a una autoclave de doble puerta y recibirlos ya estériles en el área de llenado (área aséptica clase 10,000 con flujo laminar), listos para cargarse a la máquina taponadora.

### ***Llenado, taponado y engargolado***

El producto estéril se envasa en la segunda etapa del tren de operaciones, efectuándose el llenado, taponado y engargolado de los frascos en forma continua y sincronizada a un flujo neto de aproximadamente 60-70 frascos/minuto.

Las operaciones de llenado y taponado se llevan a cabo en un área aséptica clase 100 y flujo laminar. El producto se envasa en frascos de vidrio neutro con capacidad de 3 ml, a un volumen final de 2 ml, con un contenido del 16.5% p/v de proteínas y 90% de inmunoglobulinas, como pureza electroforética mínima. Al final de las operaciones, los frascos se reciben en una mesa circular giratoria de donde se envían al área de revisión óptica.

### ***Revisión óptica***

Los frascos se dosifican manualmente a una mesa circular giratoria de donde se abastece a los transportadores tipo banda de tablillas con funcionamiento semi-automático (de paro y arranque), las cuales viajan frente a módulos o gabinetes con pantallas iluminadas (PI-206) para que el personal especializado lleve a cabo la inspección visual frasco por frasco y acepte o rechace por alto contenido de partículas, turbidez o color no característico del producto final.

### ***Etiquetado, encartonado y estibado del producto terminado***

Los frascos revisados se reciben en una mesa circular giratoria de donde se envían al área de acondicionamiento de producto terminado, donde se reciben en la mesa circular giratoria, la cual abastece a los transportadores tipo mesa banda. Las operaciones de engomado y colocación de etiquetas, introducción de instructivos, foliado y encartonado se llevan a cabo en forma manual sobre los transportadores mesa banda.

Al término de las operaciones las cajas con el producto terminado se estiban en una tarima y por medio de un montacargas se trasladan al almacén de producto terminado, en donde se almacenan en la subárea de cuarentena en espera de los resultados aprobatorios de los análisis efectuados por control de calidad para la liberación del producto y su próxima distribución. El almacén de producto terminado deberá estar a temperatura de  $5 \pm 3^{\circ} \text{C}$ .

La capacidad de producción de inmunoglobulinas será a razón de 30,600 frascos por semana. El rendimiento es de 10.3 frascos de inmunoglobulinas por litro de plasma.

CUADROS V-4 Y V-5

### **5.3 CONTROL DE PROCESO**

Las variables críticas del proceso que deben controlarse con un alto grado de precisión son la temperatura, pH y la fuerza iónica, dado que la separación de las diferentes proteínas: albúmina, inmunoglobulinas, etc. contenidas en el plasma, es un proceso muy sensible a los parámetros mencionados. El control de dichas variables asegura altos rendimientos y un alto grado de pureza. Para el efecto existen operando en la industria, sistemas de control automatizado que podrían incorporarse a los sistemas de esta planta.

### **5.4 PRUEBAS DE CONTROL A PRODUCTO FINAL**

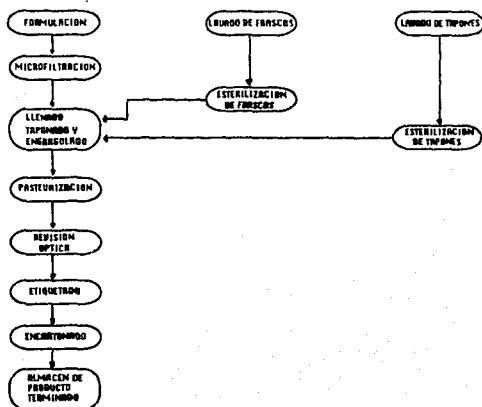
(5,10,11,16,17,18,19,23,28,42,50,57,66,68,69,73)

Los productos, tanto Albúmina Humana Normal como las diferentes inmunoglobulinas deben cumplir las normas de calidad propuestas por la OMS, en su informe técnico serie N° 626 (1978); disposiciones contenidas en 21 CFR (1983) y otras según el caso.

Se deben de realizar las siguientes pruebas a muestras representativas del producto final en el contenedor final. Se debe de tomar por lo menos una muestra de cada sesión de llenado, de cada lote de producto. Si se realiza un proceso adicional al producto, después del llenado, como por ejemplo, una liofilización o calentamiento, se deben realizar pruebas que incluyan estos procesos.

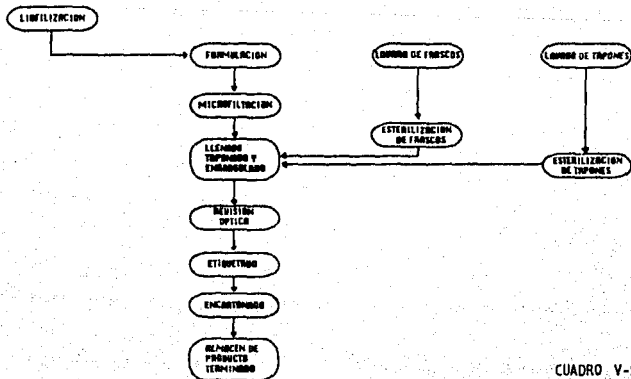
# DIAGRAMA DE BLOQUES PARA PROCESOS FINALES

## ALBUMINA



CUADRO V-4

## INMUNOGLOBULINA



CUADRO V-5

#### 5.4.1 Especificaciones de Albúmina Humana Producto terminado \*

Prueba	Especificaciones
Composición (pureza)	No menos de 96% de la proteína total debe ser albúmina, probado por electroforesis en acetato de celulosa.
Identidad	Reacción positiva al antisuero humano y reacción negativa a los antisueros de conejo, bovino y equino.
Contenido de proteínas	$25 \pm 1.5\%$ de solución de proteína.
Esterilidad	Ausencia de contaminantes en medios de tioglicolato y caldo de soya tripticasa.
Inocuidad	Pruebas en ratón adulto o cobayo. No ocurren muertes ni pérdida de peso.
Pirógenos	Máxima elevación de temperatura de $1.4^\circ\text{C}$ como suma total en tres conejos inyectados con 3.0 ml/Kg de peso.
pH	$6.9 \pm 0.5$ en solución de proteína al 1% en cloruro de sodio 0.15M y medido a una temperatura de $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .
Contenido de sodio	Entre 130 y 160 mmol por litro.
Contenido de potasio	Máximo 2 mmol por litro.
Contenido de hemoglobina	La absorbencia a 403 nm de una solución al 1% de proteína en celdilla con paso de luz de 1 cm, no excede 0.25.

Estabilidad	Después de calentar a 57°C durante 50 horas, no debe haber precipitación ni enturbamiento.
Conservador	No contiene.
Volumen	51 ml $\pm$ 1 ml.
Caducidad	5 años almacenada a 5°C $\pm$ 3°C.
Hermeticidad	No debe penetrar agua en el recipiente.

(\*) Niveles de aceptación adoptados por la Dirección General de Control de Alimentos Bebidas y Medicamentos.

#### 5.4.2 Especificaciones de Inmunoglobulina Humana Producto terminado

Prueba	Especificaciones
Identidad	Debe dar reacción positiva al suero anti humano y reacción negativa a los antisueros de conejo, bovino y equino.
Concentración	16-17 g/100 de inmunoglobulina.
Pureza Electroforética	Por lo menos 90% de globulinas con movilidad electroforética (Ef libre) no superior a $-2.8 \times 10^{-5}$ cm <sup>2</sup> volt <sup>-1</sup> seg <sup>-1</sup> .
Esterilidad	Ausencia de contaminantes en medios de tioglicolato y caldo soya tripticasa.
Actividad	No menos de 2 UI/ml de antitoxina diftérica. Neutraliza anticuerpos contra un tipo de poliomiélitis y/o sarampión en relación a una inmunoglobulina de referencia.



Inocuidad	Pruebas en ratón adulto y cobayo. No ocurren muertes ni pérdida de peso.
Pirógenos	Máxima elevación es de 1.4° C en tres conejos inyectados con 1 ml/Kg de peso.
Estabilidad	No gelifica si se calienta a 57°C durante 4 horas.
Volumen	2.2 ml ± 0.15 ml.
Caducidad	3 años, almacenada a 5°C ± 3°C.
Contenido de hemoglobina	La absorbencia a 403 nm de una solución al 1% de proteína en celdilla con paso de luz de 1 cm, no excede 0.25.
Potencia	Máximo 10 veces el título de anticuerpos contra una toxina bacteriana (diftérica, tetánica o estreptolisina) y un virus (poliomielitis o sarampión) entre el plasma de origen y la preparación final.
Timerosal	Entre 0.005 y 0.2% p/v.
Hermeticidad	No debe penetrar agua en el recipiente.

## **5.5 INDICE DE CEDULA DE CUARTOS**

Para llevar a cabo el proceso de fraccionamiento de plasma y la separación de sus derivados, se debe contar con la cédula de cuartos, con las especificaciones para siguientes áreas:

### **Fraccionamiento**

- Apertura de bolsas con nitrógeno
- Molienda y descongelamiento de plasma
- Reactores
- Ultrafiltración
- Laboratorio de control de proceso
- Centrifugación y filtrado
- Lavado de equipo
- Oficinas
- Almacén de materiales menores

### **Almacenes**

- Recepción de materiales
- Antecámara de plasma
- Almacén de plasma
- Cámara fría de cuarentena y liberado
- Oficinas
- Bodega de implementos de limpieza
- Cajas de cartón, vidrios, etiquetas y taponos.
- Reactivos químicos y materiales

### **Procesos finales**

- Mezclado, formulación y filtrado estéril
- Lavado de frascos
- Lavado de taponos
- Pasteurización
- Liofilización
- Línea de llenado y taponado
- Engargolado, revisión óptica y etiquetado
- Área de descanso

- Acondicionamiento de producto
- Oficinas

#### **Oficinas Administrativas**

- Dirección General
- Finanzas y administración
- Contraloría y presupuesto
- Contaduría General
- Costos
- Control de almacenes
- Control presupuestal
- Control interno
- Recursos humanos
- Selección y reclutamiento
- Créditos y cobranzas
- Caja General
- Control de Cheques
- Flujo de efectivo
- Producción
- Dirección de ventas
- Ventas
- Sala de juntas
- Recepción
- Intendencia

#### **Servicios Auxiliares**

- Incinerador
- Caseta de vigilancia
- Comedor
- Cocina

#### **Control de Calidad**

- Área de trabajo (auditoria y validación)
- Estudios de estabilidad (investigación y desarrollo)
- Retención cámara fría (investigación y desarrollo)
- Desarrollo de proceso (investigación y desarrollo)
- Desarrollo de control (investigación y desarrollo)
- Inspección (control fisicoquímico)

- Area de trabajo (control químico)
- Cuarto de aparatos (control químico)
- Area de trabajo (control biológico)
- Area estéril (control biológico)
- Cubículo de microbiología (control biológico)
- Area de computo
- Archivo
- Secretarias
- Baños y vestidores
- Pasillo central

#### **Bioterio de control**

- Observación de ratones y cobayos
- Cuarentena de ratones y cobayos
- Recepción de animales
- Cuarto aislado
- Lavado de cajas
- Preparación de cajas
- Esterilización de viruta
- Almacén de cajas
- Baños y vestidores
- Pasillos limpios y sucios
- Oficinas

### **5.6 ACONDICIONAMIENTO**

Las etiquetas deben contener la siguiente información:

- Tipo de materia prima.
- Concentración de proteínas.
- Equivalente oncótico en términos de plasma.
- Ausencia de conservadores.
- NOTA: "No usar en caso de turbiedad"
- "No utilizarse después de 4 horas de roto el sello".

- Concentraciones de sodio y potasio.

Para inmunoglobulinas la etiqueta debe contener la siguientes información:

- Tipo de materia prima
- Concentración de proteínas
- En caso de inmunoglobulina específica, el contenido del anticuerpo específico, expresado en unidades internacionales.
- El desplegado "Únicamente para uso intramuscular", cuando no se le ha dado un tratamiento especial para uso intravenoso.

Para liofilizados, las etiquetas deben contener además la siguiente información:

- Nombre y volumen del líquido para reconstitución a utilizar.

La etiqueta del paquete o las instrucciones que van dentro del empaque, deben contener adicionalmente, la siguiente información:

- La concentración aproximada de electrolitos.
- Osmolaridad aproximada.
- Capacidad de amortiguación de la solución amortiguadora, cuando el pH es menor al indicado.
- La dosis recomendada para cada enfermedad particular o condición.
- La constancia que el producto cumple los requerimientos de la OMS, incluyendo los de selección del donador y pruebas de marcadores de enfermedades en la materia prima.

## **5.7 ALMACENAMIENTO Y FECHA DE CADUCIDAD**

### *a) Condiciones de almacenamiento y fecha de caducidad*

- 1) Los contenedores final con solución de albúmina y de fracciones de plasma proteicas, deben tener una fecha de caducidad a los 3 años de su producción, almacenándola a una temperatura no mayor de 30 ° C.
- 2) La fecha de caducidad de soluciones de albúmina y de fracciones de plasma proteicas almacenadas a 5° C  $\pm$  3° C, es 5 años después de su producción.
- 3) El almacenamiento de inmunoglobulinas líquidas debe ser a 5 ° C  $\pm$  3 ° C. Su fecha de caducidad no debe ser mayor a 3 años.
- 4) El almacenamiento de liofilizados debe realizarse a temperaturas menores a 25° C.  
Su fecha de caducidad no debe ser mayor a 5 años.

## **5.8 CONTROL DE PREPARACIONES DE FACTOR VIII DE COAGULACION**

Las preparaciones de Factor VIII se encuentran disponibles tanto como productos congelados, como concentrados liofilizados. Los productos congelados se derivan generalmente de donaciones de una sola persona, y consisten en el Factor VIII crioprecipitado del donador.

La materia prima para preparaciones de Factor VIII, debe coincidir con el criterio de selección de donador y pruebas para detección de marcadores de enfermedades. Este material debe mantenerse congelado a una temperatura en que se mantenga la actividad del Factor VIII.

El proceso de crioprecipitado recién descongelado debe completarse en pocas horas, de modo de conservar la actividad del Factor VIII.

Las pruebas finales a los contenedores son comunes a las otras fracciones sanguíneas mencionadas anteriormente.

**a) Etiquetado**

Las etiquetas de estos productos deben tener la siguiente información:

- Tipo de materia prima.
- Concentración del Factor VIII expresado en unidades internacionales.
- Equivalente oncótico en términos de plasma.
- Ausencia de conservadores.
- La advertencia "No usar en caso de turbidez"
- Precaución "No utilizar 4 horas después de romper el sello".
- Concentración de sodio y potasio.
- Concentración aproximada de electrolitos y excipientes.
- Osmolaridad aproximada.
- Capacidad de amortiguación cuando el pH es menor a 6.9.
- Cantidad de proteínas en el contenedor.
- Volumen de diluyente para reconstitución.
- Indicaciones de precaución, de posible transmisión de agentes infecciosos. Esto va en las instrucciones dentro del empaque.

**b) Almacenamiento y fecha de caducidad**

La fecha de caducidad de los contenedores finales de Factor VIII liofilizado debe ser no más de 2 años después de la preparación y deben almacenarse a  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

### **c) Pruebas especiales para Factor VIII de coagulación**

- Pruebas de identidad: Esta prueba debe realizarse por lo menos en un contenedor etiquetado de cada lote de llenado. Se realiza para verificar que la preparación contiene únicamente proteínas de origen humano.
- Solubilidad y claridad: Las preparaciones de Factor VIII y de fibrinógeno, deben disolverse en el solvente recomendado por el producto en un lapso de 30 minutos a 37° C. La solución mantenida a temperatura ambiente no debe mostrar signos de precipitación ni formación de gel durante 3 horas después de la disolución del factor de coagulación.
- Contenido de proteínas
- Pruebas para aditivos: Determinar la concentración de aditivos como aluminio, heparina, polietilenglicol, citrato, sodio y glicina
- Determinación de humedad: Secado sobre pentóxido fosfórico durante 24 hrs a una presión de 0.02 mmHg o por Karl - Fischer.
- Concentración de iones hidrogeno: Cuando el producto se disuelve en un volumen igual al volumen de agua para inyección marcado en la etiqueta, el pH debe de ser de  $7.2 \pm 0.4$ .
- Pruebas de potencia: La actividad debe ser por lo menos de 500 UI/g de proteína.  
La proteína estimada debe encontrarse entre 80% y 125% de la potencia establecida. Los límites de error van del 64 al 156%.
- Pruebas para aglutininas: En presencia de aglutininas A y B.





# CAPITULO V I

**FACTIBILIDAD ECONOMICA**



(8,28,35,42,45,51,55,57,65)

## **INTRODUCCION(75)**

Aún cuando el proyecto es evidentemente necesario por su implicación estratégica de seguridad nacional referida a salud humana, se formula este análisis como una necesidad metodológica que permita conocer los niveles de rentabilidad económica del proyecto; así como sus requerimientos de inversión y recuperación de la misma.

Primeramente, la empresa inversionista debe contar con las siguientes características o bien deben asociarse diferentes empresas que en su conjunto, cumplan con las mismas:

- Dado el alto nivel de control que requiere la industria de hemoderivados, la empresa deberá contar con la experiencia en industria farmacéutica, particularmente en inyectables, ya que esto permitiría la incorporación de operaciones productivas y un sistema de control de calidad más estricto como lo requiere la producción de hemoderivados.

Experiencia en:

- Organización Empresarial.
- Mercadotecnia.
- Comercialización y Distribución tanto a nivel interno como en exportaciones.

- Aportación de canales comerciales en el ramo.

## 6.1 INVERSIÓN REQUERIDA

La inversión requerida para la realización del proyecto y construcción de la planta en su primera etapa es de 16.4 millones de dólares, lo que equivale a 49,389 millones de pesos a precios de enero de 1992, repartido de la siguiente forma:

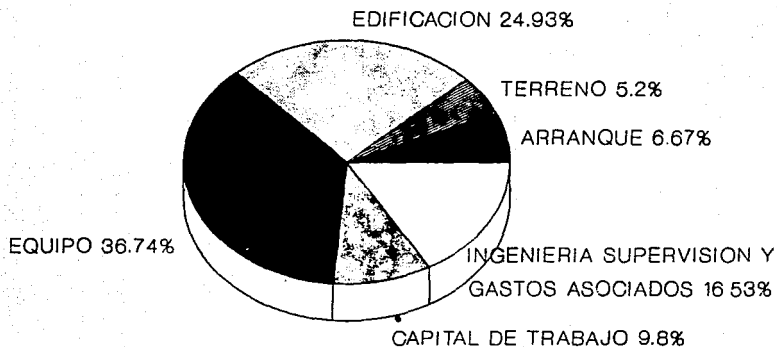
CONCEPTO	IMPORTE Millones de pesos	PORCENTAJE
Terreno	2,605.44	5.2%
Edificación	12,316.17	24.9%
Equipo	18,147.39	36.7%
Ingeniería, Supervisión y gastos asociados.	8,166.51	16.53%
Arranque	3,298.83	6.67%
Capital de Trabajo	4,855.26	9.8%

GRAFICA VI-1

### **Terreno**

El terreno que se propone, en base a la experiencia de otras plantas similares que operan en el mundo, es aproximadamente de 7.5 hectáreas, el cual deberá encontrarse totalmente urbanizado. Su costo estimado es de 2,605.44 millones de pesos. Esta extensión permitirá alojar las instalaciones administrativas y productivas; así como futuros crecimientos.

# INVERSION



INVERSION: 49,389 MILLONES DE PESOS

## **Edificación**

Este concepto de costo incluye todas las instalaciones arquitectónicas necesarias para la elaboración de los derivados del plasma en la primera etapa (150,000 lt/año), que se estima en un total de 4,463 m<sup>2</sup> de construcción, con un costo de 12,316.17 millones de pesos a precios de enero de 1992; dicha estimación tiene una precisión cecana al 30%. Comprende el acondicionamiento del terreno, los edificios de producción y control, almacén, administración, comedor, vialidades y obras exteriores etc. así como los gastos indirectos de edificación.

### **a) Preparación del terreno**

Incluye el trazo topográfico y el despalme del terreno con maquinaria, el retiro de la capa vegetal y material arcilloso, la carga y acarreo de este material hasta el lugar de tiro.

### **b) Movimiento de tierras**

Comprende la excavación para cajones de calles interiores, relleno de los mismos con material de banco (tepetate) y la compactación del terreno para la preparación de las plataformas.

### **c) Construcción**

Incluye la construcción de las naves y edificios considerando: cimentación, estructura, albañilería, acabados (incluidos los de áreas estériles), instalación hidráulica, sanitaria y eléctrica, sistemas de aire acondicionado y cámaras de refrigeración.

### **d) Obras exteriores**

Construcción de andadores cubiertos, descubiertos y los andenes de carga y descarga, así como los estacionamientos.

### **e) Indirectos**

Se estima en 40% sobre los rubros anteriores de edificación para cubrir los cargos por parte de los contratistas sobre el costo directo de los trabajadores de construcción.

## **Equipo**

Incluye el costo del equipo de proceso y de servicios, más los costos de transporte, seguros e instalación de las tuberías, instrumentación y aislamientos, así como el costo de las instalaciones eléctrica y mecánica, incluyendo mano de obra y material. Además se han agrupado en este mismo concepto los equipos de autotransporte, inspección y cómputo. El costo de 18,147.39 millones de pesos a precios de enero de 1992 tiene una precisión del 30%.

## **Ingeniería, Supervisión y Gastos Asociados**

Bajo esta denominación han sido agrupados los siguientes conceptos de gasto:

- Ingeniería básica, de detalle y de campo necesarias para la ejecución del proyecto.
- Los estudios especiales necesarios (mecánica de suelos, resistividad del terreno, análisis de agua, etc.).
- Supervisión especializada para la ingeniería y construcción.
- La asesoría de especialistas tanto nacionales como extranjeros.
- Los laboratorios de control de calidad para la construcción.
- La inspección y expeditación de equipos, instrumentos y materiales.
- Seguros, permisos y fianzas.
- Las instalaciones provisionales para la construcción y los gastos por servicios temporales.
- Los gastos de oficina y mantenimiento.
- Costo de pintura y señalización.

- Equipo y materiales para almacenes (anaqueles, racks montacargas manuales).
- Sistema contra incendio (bombas, red e hidratantes y monitores).
- Personal y materiales para pruebas de equipos y sistemas.
- Mobiliario y equipo del taller de mantenimiento.
- Mobiliario y equipo de oficinas (no incluye equipo de cómputo).
- Mobiliario y equipo de comedor.
- Mobiliario y equipo de laboratorios (incluye cristalería, reactivos y equipo menor, mesas y bancos).
- Refacciones y herramientas
- Lavandería
- Incinerador

#### ***Gastos de arranque (Puesta en marcha)***

Como parte final de las actividades preoperativas, se requerirá por un lado acondicionar las instalaciones en lo que respecta a la funcionalidad definitiva y la higiene de todas las áreas productivas, y por otro lado, realizar las pruebas necesarias sobre las instalaciones, el equipo y el proceso, así como familiarizar al recurso humano con la operación de la planta hasta que se obtengan los rendimientos y características especificadas de los productos y además que, tanto la Dirección General de Productos e Insumos para la salud y los Laboratorios Nacionales de Salud Pública, así como los organismos internacionales que otorguen su visto bueno a la empresa para comercializar sus productos. El importe de estas actividades se ha estimado del orden del 7.5% de la inversión fija, lo que representaría una erogación de 3,298.83 millones de pesos de enero de 1992. Este rubro también incluye todos los imprevistos de modificaciones menores a dichas instalaciones y equipos.

## Programa de pruebas

Para la puesta en marcha o arranque de las operaciones productivas de la empresa, se ha considerado un periodo de 3 meses posteriores a la etapa de equipamiento en esta actividad, el primer mes se procesarán 6,000 litros de plasma con el objeto de evaluar el comportamiento de los equipos y el proceso y simultáneamente validar los procedimientos del control de calidad; en los siguientes dos meses de pruebas se procesarán 18,000 litros de plasma que representan 6 lotes, estas pruebas están dirigidas a optimizar las condiciones del proceso, los rendimientos y establecer las especificaciones de calidad acorde con las normas internacionales de los productos.

### *Capital de trabajo*

#### *- Inventarios*

1. Materias Primas: El importe de 45 días.
2. Producto terminado y en proceso: El importe de 90 días de costo de producción.

#### *- Efectivo*

1. Nómina: 45 días del monto de la nómina.
2. Servicios: 30 días del importe.

#### *- Cuentas por cobrar*

1. El importe de 30 días a la venta.

#### *- Cuentas por pagar*

1. Proveedores: 15 días del importe de materias primas.
2. Acreedores: 15 días del importe de materias primas.
3. Impuestos y descuentos por pagar: 20% de 15 días del importe de la nómina.



Los siguientes dos módulos también con capacidad de 150,000 litros anuales de procesamiento de plasma cada uno, requieren inversiones adicionales de 27,606.33 y 29,709 millones de pesos respectivamente (equivalentes a 9.2 y 9.9 millones de dólares).

MILES DE DOLARES

	ETAPA I Años 1 y 2	ETAPA II Años 3 y 4	ETAPA III Años 6 y 7	TOTAL
Terreno	\$868.48	\$0.00	\$0.00	\$868.48
Edificación	\$4,105.39	\$1,631.37	\$2,454.57	\$8,191.32
Equipo	\$6,049.13	\$4,626.00	\$4,626.00	\$15,301.13
Ing.Superv. y gastos asoc.	\$2,722.17	\$2,077.65	\$2,077.65	\$6,877.48
Arranque	\$1,099.61	\$666.80	\$666.80	\$2,433.22
<b>Total inversión fija</b>	<b>\$14,844.78</b>	<b>\$9,001.82</b>	<b>\$9,825.02</b>	<b>\$33,671.62</b>
Cap. de trabajo	\$1,618.42	\$200.29	\$78.80	\$1,897.51
<b>Inversión total</b>	<b>\$16,464.20</b>	<b>\$9,202.11</b>	<b>\$9,903.82</b>	<b>\$35,569.14</b>

Paridad: 3000 pesos por dólar

## MILLONES DE PESOS

	ETAPA I Años 1 y 2	ETAPA II Años 3 y 4	ETAPA III Años 6 y 7	TOTAL
Terreno	\$2,605.44	\$0.00	\$0.00	\$2,605.44
Edificación	\$12,316.17	\$4,894.11	\$7,363.71	\$27,573.96
Equipo	\$18,147.39	\$13,878.00	\$13,878.00	\$45,903.39
Ing.Superv y gastos asoc.	\$8,166.51	\$6,232.95	\$6,232.95	\$20,632.44
Arranque	\$3,298.83	\$2,000.40	\$2,000.40	\$7,299.66
<hr/>				
Total inversión fija	\$44,534.34	\$27,005.46	\$29,475.06	\$101,014.86
Cap. de trabajo	\$4,855.26	\$600.87	\$236.40	\$5,692.53
<hr/>				
Inversión total	\$49,389.60	\$27,606.33	\$29,711.46	\$106,707.42

**6.2 FINANCIAMIENTO**

En el mercado de dinero del país existen básicamente dos fuentes de recursos, La Banca Comercial y La Banca de Fomento. Los objetivos de esta última son fomentar aquellas actividades que el Gobierno Federal ha señalado como prioritarias dentro de la estrategia de los planes de desarrollo, por lo que las condiciones de los financiamientos ofrecen grandes ventajas en cuanto a plazos, tasas de interés y periodos de gracia.

El proyecto en sus tres etapas podría ser apoyado con créditos blandos hasta en una relación pasivo:capital de 1.8 : 1. Del análisis financiero se derivará la recomendación en este sentido.

No obstante, considerando el riesgo asociado a eventuales retrasos en la construcción o en el programa de producción inicial, el nivel de apalancamiento máximo recomendable es de un 50%.

Por tanto, el proyecto puede recurrir a un apalancamiento crediticio hasta por el 50% de la inversión, con créditos blandos, sin que sobrepase la capacidad e endeudamiento, de tal forma que la tasa interna de rendimiento financiero del proyecto sea razonable y para el inversionista atractiva en términos de rentabilidad.

Esta es una situación financiera sana de bajo riesgo.

### 6.3 COSTO-BENEFICIO

#### *Programa de producción-ventas*

Los tres primeros meses a la entrada en operación de la planta corresponden a la etapa preoperativa. La producción comercial se inicia en el cuarto mes.

Los volúmenes de producción e ingresos por ventas anuales son los siguientes:

PRODUCTO	MILES DE FRASCOS	INGRESOS POR VENTAS
ALBUMINA	260.78	\$25,272.50
I. POLIVALENTE	400.00	\$ 1,043.47
I. ANTITETANICA	12.24	\$ 655.32
I. ANTIRRABICA	24.35	\$ 714.62
	TOTAL	\$27,816.35

ANEXO II

Promedio de ventas anuales es de \$27,816 millones de pesos.

La industria de hemoderivados a nivel mundial, está soportada principalmente por el aprovechamiento integral de las fracciones contenidas en el plasma, siendo la albúmina y el factor VIII el de más alta rentabilidad.

A continuación se presentan los costos de producción y precios de venta de los principales hemoderivados que contempla el proyecto:

CONCEPTO	ALBUMINA	IG NORMAL	IG ANTIRRABICA	IG ANTITETANICA
Precios	\$96,000	\$2,700	\$64,500	\$29,500
Costos	\$48,060	\$1,005	\$13,156	\$ 6,725
Contribución Marginal	\$47,940	\$1,695	\$51,344	\$22,775

FUENTE: Departamento de producción de hemoderivados de la S.S.A.

El costo por concepto de plasma a precios internacionales, representa el 62% del costo total de producción por frasco de albúmina.

De los servicios auxiliares requeridos para la operación, el consumo de energía para refrigeración y para obtención de agua de calidad inyectable (se utiliza en todas las etapas del proceso), se ha estimado de la siguiente forma: en un esquema de costo directo el 5.4%, el 2.7%, el 5.4% y el 1.3% del costo de producción representan respectivamente, los gastos por concepto de refrigeración, agua, refacciones y mantenimiento (2% del valor de la edificación y equipo), y otros (combustibles, electricidad, vapor, etc.) para la albúmina y para la inmunoglobulina, el 1.4%, el 0.7%, el 1.4% y el 0.3%, respectivamente por los mismos conceptos.

La rentabilidad global obtenida, expresada como tasa interna de retorno (TIR), calculada a un horizonte de diez años, fue del 6.52%. No se han considerado los créditos financieros de apalancamiento.

El precio de venta es la variable más sensible del proyecto. Con una disminución de 21.5% , la TIR es CERO.

La productividad considerada es de 1.7 frascos de albúmina por litro de plasma procesado. Aumentos o disminuciones de este nivel no afectan de manera importante la TIR del proyecto.

### **Resultados esperados a un plazo de 10 años**

La tasa interna de retorno es de 6.52% en términos constantes. Los principales indicadores de rentabilidad son:

CONCEPTO	AÑO 10
VENTAS (Millones de pesos)	\$28,885.36
UTILIDAD NETA (Millones de pesos)	\$ 2,597.26
R.S.V. %	8.9%

R.V.S: Rentabilidad sobre venta

### **6.4 FACTORES DE EXITO Y DE RIESGO**

Factores de Exito:

Los factores clave para competir exitosamente en la industria de hemoderivados se resumen en:

- Disponibilidad, abasto y costo del plasma.
- Disponibilidad de la tecnología de proceso.
- El soporte del mercado interno.
- Costo de mano de obra directa e indirecta.
- Disponibilidad y costo de capital.
- Disponibilidad y costo de electricidad.
- La competitividad del proyecto reside en la estructura de costos y en la existencia de un mercado interno de dimensión equivalente a su tamaño de planta.
- Las empresas internacionales que participan en la industria de hemoderivados, operan con bajos márgenes sobre su precio de venta; así, la posición competitiva del proyecto se sustenta

en su margen para competir en precios. Aún cuando el precio constituye su variable más sensible, el margen que soporta es suficiente para hacer viable su penetración en el mercado particularmente en el producto de mayor volumen: Albúmina.

- Los costos nacionales de materia prima y mano de obra a todos niveles, significan una ventaja comparativa importante.

Factores de riesgo:

- **COMPETENCIA:** Es muy intensa. Se da entre empresas con una sólida imagen y bien establecidas redes de distribución. El riesgo para una planta nueva será mayor en la medida que no disponga de un mercado doméstico de magnitud suficiente para absorber buena parte de su capacidad instalada.

- **PRECIOS:** Son muy variantes. El riesgo está asociado al margen de maniobra que permita la estructura de costos y a la solidez de la infraestructura comercial.

- **FACTORES ESTRUCTURALES:** El desarrollo del mercado depende del estado de la práctica terapéutica. En Latinoamérica en general y en México en lo particular se requiere de un esfuerzo promocional para elevar el nivel actual de demanda, que es muy inferior a su potencial.

- Otro tipo de debilidades se traducen en la poca experiencia de los productores mexicanos en la producción y comercialización internacional de los hemoderivados, y por tanto, una carencia de imagen en los mercados externos. La presencia de un socio que aporte esta experiencia, tiende a atenuar las debilidades.

## CECULA DE DEPRECIACIONES Y AMORTIZACIONES

EDIFICACION (VALOR ORIGINAL)	\$12,316.17
EQUIPO (VALOR ORIGINAL)	\$18,147.39
GASTOS PREOPERATIVOS (VALOR ORIGINAL)	\$11,465.36

	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	AÑO 9	AÑO 10
DEPRECIACION EDIFICIO	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80	\$615.80
DEPRECIACION EQUIPO	\$1,814.73	\$1,817.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73	\$1,814.73
AMORTIZACIONES	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53	\$1,146.53
TOTAL	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08	\$3,577.08

**PRESUPUESTO DE VENTAS  
MILES DE FRASCOS**

PRODUCTO	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	AÑO 9	AÑO 10
ALBUMINA	228.00	256.50	256.50	256.50	256.50	270.75	270.75	270.75	270.75	270.75
L. POLIVALENTE	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00
L. ANTRÁBRICA	11.15	11.15	12.08	12.08	12.08	12.08	12.08	13.00	13.00	13.00
L. ANTITETÁNICA	22.31	22.31	24.17	24.17	24.17	24.17	24.17	26.01	26.01	26.01

**PRESUPUESTO DE INGRESOS POR VENTA  
MILLONES DE PESOS**

PRODUCTO	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8	AÑO 9	AÑO 10
ALBUMINA	\$22,096.17	\$24,858.19	\$24,858.19	\$24,858.19	\$24,858.19	\$26,239.21	\$26,239.21	\$26,239.21	\$26,239.21	\$26,239.21
L. POLIVALENTE	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47	\$1,043.47
L. ANTRÁBRICA	\$719.90	\$719.90	\$779.94	\$779.94	\$779.94	\$779.94	\$779.94	\$839.34	\$839.34	\$839.34
L. ANTITETÁNICA	\$654.74	\$654.74	\$709.34	\$709.34	\$709.34	\$709.34	\$709.34	\$763.34	\$763.34	\$763.34
<b>TOTAL</b>	<b>\$24,514.30</b>	<b>\$27,276.32</b>	<b>\$27,390.96</b>	<b>\$27,390.96</b>	<b>\$27,390.96</b>	<b>\$28,771.96</b>	<b>\$28,771.96</b>	<b>\$28,885.36</b>	<b>\$28,885.36</b>	<b>\$28,885.36</b>



## RESUMEN DEL COSTO DE MATERIAS PRIMAS POR FRASCO

PRODUCTO	PLASMA	QUIMICOS	MATERIALES	ENVASE	EMPAQUE	TOTAL
ALBUMINA HUMANA	\$44,668.40	\$3206.10	\$1236.90	\$496.60	\$1.07	\$49,609.20
INMUNOGLOBULINA POLIVALENTE	\$0.00	\$237.30	\$110.30	\$168.80	\$1.34	\$517.80
INMUNOGLOBULINA ANTIRRABICA	\$0.00	\$237.30	\$110.30	\$168.80	\$1.34	\$517.80
INMUNOGLOBULINA ANTITETANICA	\$0.00	\$237.30	\$110.30	\$168.80	\$1.34	\$517.80

## CONCLUSIONES

En el momento actual se cuenta con gran cantidad de elementos que aseguran la viabilidad o factibilidad técnico-económica del proyecto materia de este estudio: abasto de plasma y otros insumos, disponibilidad de tecnología, situación económica política y social del país, mercados nacional y latinoamericano y desarrollo tecnológico en el país que aporte personal capacitado para la operación de la planta.

Con la construcción de esta planta y su operación al 95%, se alcanzaría la autosuficiencia nacional en hemoderivados. Su exportación lograría captar divisas lo que incidiría en el desarrollo económico y tecnológico del país.

El Tratado de Libre Comercio impulsará la creación de empresas de alta competitividad, que logren penetrar mercados en Latinoamérica y en el mundo, por tanto esta empresa deberá contar con apoyo del Gobierno Federal.

En el ámbito comercial y de calidad, la entidad deberá operar con altos niveles de eficiencia y de esta forma competir exitosamente con los productos internacionales que tendrán un fácil acceso por el TLC, lograr objetivos de desarrollo de productos de vanguardia y con ello substituir los existentes en el mercado de calidad dudosa.

El aspecto de la calidad es de gran importancia ya que estos bienes van destinados a uso clínico y terapéutico de personas con deficiencias de salud.

Como se observó en el desarrollo del tema, México cuenta con 25 millones de habitantes capaces de donar sangre; número suficiente para duplicar la captación actual de este líquido, lo que es posible con la realización e impulso de programas de donaciones altruista.

En cuanto a la factibilidad económica, la inversión requerida puede obtenerse por medio del capital captado de inversionistas y por financiamientos de instituciones que apoyen el desarrollo de proyectos estratégicos para la nación.

La importancia que reviste la construcción de esta planta para el país, radica en el beneficio que promete:

- Sustitución de importaciones.
- Minimiza la dependencia del país del exterior.
- En el futuro contará con una empresa que desarrollará tecnologías para comercializar todas las fracciones del plasma que demanden y contribuyan a la modernización de servicios de salud.
- Incorpora al país investigadores, recursos financieros y tecnología de punta.
- Generación de divisas.
- Ahorro de divisas.
- Solución con alcance a largo plazo.
- Factor accesible de mejoramiento en la atención a la población en materia de salud.
- Hace disponible al médico hemoterapeuta varias fracciones de la sangre el cuadro básico de medicamentos.
- Promueve el uso racional de sangre, al incrementar la disponibilidad de fracciones de sangre.
- Adicionalmente es un esfuerzo con producción internacional y modelo regional.
- Generación entre 150 - 160 empleos

Para los inversionistas, representa una oportunidad de negocio, de integración de su capital a los bienes de consumo, participando en la sustitución de importaciones y activando la economía.

Este proyecto como cualquier otro de inversión de capital conlleva riesgos, los cuales ya se han considerado en este estudio, dimensionándolos y anticipándome con medidas que los disminuyan; llegando a la conclusión que los beneficios tanto para el inversionista como para el mercado demandante, justifica y supera los riesgos que puedan presentarse.

Puede concluirse que el proyecto expuesto en este trabajo, es rentable.

Considero que con buena voluntad de los empresarios, se logrará dar una orientación real al proyecto, buscando siempre la mejor decisión, que de como resultado un marco de armonización de intereses en función de un objetivo superior, que es el bien común de todos los mexicanos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Acuerdo de Libre Comercio México Estados Unidos; CONACEX NACIONAL; Diciembre 1990.
- (2) Anderson N.G. Centrifugal Systems in Blood Fractionation Problems and Prospects; vox sang 23: 135-140; Molecular Anatomy (MAN) Program, Oak Ridge National Laboratory; Oak Ridge, E.U.A. 1972.
- (3) Aspectos Relevantes del Acuerdo de Libre Comercio, México-Estados Unidos; Confederación de Cámaras Nacionales de Comercio, Servicios y Turismo; 1990.
- (4) Björling H.; Plasma Fractionation Methods Used in Sweden; vox sang 23:18-25; Plasma Fractionation Unit, AB Kabi; Estocolmo, Suecia; 1972.
- (5) Brummelhuis, H.G.J.; Reliability and Safety of Plasma Derivates; Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service; Amsterdam, Holanda; 1982.
- (6) Cabasso Victor J.; Viral Hepatitis and Gamma Globulins; Moraga California, E.U.A. 1981.
- (7) Cárcoba Luis G.; Palabras pronunciadas en la Confederación de Cámaras Industriales de los Estados Unidos Mexicanos; 14 Marzo de 1991.
- (8) Centro Nacional de Transfusión Sanguínea; entrevistas e información estadística; México, D.F. 1992.
- (9) Comité de expertos de la OMS en patrones biológicos; Serie de Informes Técnicos N° 361; Organización Mundial de la Salud; 1967.
- (10) Comité de expertos de la OMS en patrones biológicos; Serie de Informes Técnicos N° 530; Normas para Albúmina Humana; Organización Mundial de la Salud; Ginebra; 1973.

- (11) Comité de expertos de la OMS en patrones biológicos; Serie de Informes Técnicos N° 626; Normas para la Inmunoglobulina Humana, Anexo I; Organización Mundial de la Salud; Ginebra; 1978.
- (12) Curling J.M.; Current Practice and Future Possibilities in Plasma Protein Fractionation; Pharmacia Fine Chemical AB; Uppsala, Suecia; 1982.
- (13) Curling J.M.; Methods of Plasma protein Fractionation; Academic Press; Londres, Inglaterra; 1980.
- (14) Dichtelmuller H. and Stephan W.; Efficacy of diferent i.v. inmunoglobulins in mouse protection test; Biotest-serum Institute GmbH; Alemania; 1982.
- (15) Eriksson S., Berglof J.H, Hamalainen E. and Suomela H. Recovery of Human Albumin from Cohn Fractionation IV paste; Large scale chromatography unit, Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Suecia; Finnish Red Cross Blood Transfusion Service, Helsinki, Fijlandia; 1982.
- (16) Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos; 5a. edición; 1988
- (17) Food and Drugs; Code of federal Regulations 21 partes 600-799; Federal Register National Archives and Records Administration; Abril 1985.
- (18) Food and Drugs; Code of federal Regulations 21 partes 800-1299; Federal Register National Archives and Records Administration; Abril 1985.
- (19) FY86 PMS Blue Book; Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Public Health Service; Septiembre 1985.

- (20) Garza Ramos Juan, Franco de Guzmán Guadalupe y Ruíz Puente Juvencio; La Producción de Biológicos en América Latina: El caso de México; I Conferencia Latinoamericana sobre Políticas Farmacéuticas y Medicamentos Esenciales; Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud; Programa de Acción de Medicamentos Esenciales y Vacunas, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública.
- (21) Garza Ramos Juan y Franco de Guzmán Guadalupe; Simposio: Avances en el uso de vacunas 1885-1985; Gerencia General de Biológicos y Reactivos Secretaría de Salud; México; 1986.
- (22) Genelet B.; Les Echanges Plasmatiques; Centre Régional de Transfusion Sanguine; Rennes, Francia; 1981.
- (23) Gerencia General de Biológicos y Reactivos de la SSA; entrevistas e información estadística; México D.F. 1992.
- (24) Global Engineering Documents: Federal Standard N° 209B, Modificación-1; Mayo 1978.
- (25) Grupo N°3 de la Comisión de la Farmacopea Europea del Comité de Salud Pública, 1ª revisión PA/PH/Exp3/T(81)4QCOM; Marzo, 1983.
- (26) Goudemand M.; Utilisation et Production de l'albumine et des gammaglobulines; Centre Régional de Transfusion Sanguine; Lille, Francia; 1981.
- (27) Gudmund Hedsenskog y Rune Westerling; Blood and Blood Fractions; Swedish Pharmaceutical Press; Estocolmo, Suecia; 1983.
- (28) Human Institute de Hungría; información estadística obtenida por vía directa.
- (29) Informes de los Doctores Boros y Schnitzer; Responsables del proyecto de construcción y de la operación de la planta de hemoderivados del Human Institute de Gödollo, Hungría.

- (30) Kistler P.; The Development of Plasma Derivatives in Switzerland,  
vox sang 23:26-31; Central Laboratory of the Swiss Red Cross  
Blood Transfusion Services; Berna, Suiza; 1972.
- (31) Kistler P. y Nitschmann Hs.; Large Scale Production of Human  
Plasma Fractions, vox sang 7:414-421; Central Laboratory of the  
Swiss Red Cross Blood Transfusion Service; Berna, Suiza; 1962.
- (32) Krijoen H.W.; Notes on the Development of Plasma Derivatives in  
the Netherlands; vox sang 23:32; Central Laboratory of the  
Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service;  
Amsterdam, Holanda; 1972.
- (33) Less Norman D.; Localización de Industrias en México;  
Departamento de Investigaciones Industriales del Banco de  
México S.A.; México; 1971.
- (34) Levy V., Allary M., Konneradt Ph., Boschetti E. y Saint-Blancard J.;  
Chromatographic approaches in the purification of Factor VIII;  
Centre de Transfusions, Clamart, Francia; Réactifs IBF,  
Gavenne, Francia; 1982.
- (35) Lista Detallada de los Aspectos que se considera indispensable  
incorporar en un estudio de preinversión para facilitar su elevación  
integral por instituciones financieras; Fondo de equipamiento  
Industrial; 1987.
- (36) Martinache L., Hennen M.P., Goudemand M.; Large Scale Albumin  
Fractionation by Chromatography; Centre Régional de Transfusion  
Sanguine; Lille, Francia; 1982.
- (37) McVicar G.A.; The Development of Plasma Derivatives in Canada;  
vox sang 23:33-34; Connaught Medical Research Laboratories;  
University of Toronto; Toronto, Canadá; 1972.
- (38) Morell A., Baranduns S., Makula M.F. y Plan R.; Analyse Comparative  
du Catabolisme de l'albumine humaine d'origine plasmatique et  
placentaire; Institute für klinisch Experimentelle Tumorforschung;  
Berna, Suiza; Institut Mérieux, Lyon, Francia; 1981.



- (39) Naito R.; Experiences in the Development of Plasma Derivatives in Japan, vox sang 23:37-37; Green Cross Corporation; Osaka, Japón; 1972.
- (40) Negociaciones de un Acuerdo de Libre Comercio entre México, Estados Unidos y Canadá; Cámara Nacional de Comercio de la Ciudad de México; 1991.
- (41) Nesbakken R.; Comparative Study of Different Preparations of Human Albumine for Clinical Use; Department of Neurosurgery; Oslo, Noruega; 1981.
- (42) New York Blood Center; información directa.
- (43) Noel B.; Problems of Substitutive Therapy in Haemophilia; Centre de Transfusion Sanguine; Chambéry, Francia; 1981.
- (44) Organización Mundial de la Salud; información directa.
- (45) Pescador Castañeda Fernando; La Promoción Industrial Privada como factor de Desarrollo; Escuela Nacional de Economía, UNAM; México D.F.; 1967.
- (46) Plasma Fractionation Market in Latin América; The marketing Researh Bureau Inc.; 1983.
- (47) Política de Comercio Exterior; Cámara Nacional de Comercio de la Ciudad de México; 1991.
- (48) Polson A. y Ruiz Bravo C.; Fractionation of Plasma with Polyethylene Glycol; vox sang 23: 107-118; Medical Research Council, University of Cape Town, Virus Research unit, Medical Research Obsevatory, Cape Town and Institute Llorente; Madrid, España; 1972.
- (49) Puri Tino; Remarks on a Potential Mexico-U.S. Free Trade Agreement; McKinsey & Company Inc. 1990.

- (50) Requirements of Laws and Regulations Enforced by the U.S. Food and Drug Administration; U.S. Department Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration.
- (51) Salazar Suárez; Costo y Tiempo en Edificación; Limusa; 3ª edición; México D.F.; 1983.
- (52) Serra Puche Jaime; El Tratado de Libre Comercio, México, Canadá, Estados Unidos; Secretaría de Comercio y Fomento Industrial; México D.F.; Marzo 1991.
- (53) Schiff P.; The Development of Plasma Derivatives in Australia; vox sang 23:38-43; Commonwealth Serum Laboratories; Parkville, Australia; 1972.
- (54) Schwick H.G.; Notes on Plasma Derivative Production in the Federal Republic of Germany, vox sang 23:44; Behringwerk AG; Marburg, Alemania; 1972.
- (55) Serie de Documentos Técnicos 1-15; Fondo de Equipamiento Industrial; Banco de México S.A.
- (56) Sgouris J.T.; The Current Status of Blood Fractionation in the United States, vox sang 23:45-55; Michigan Department of Public Health; Lansing, E.U.A.; 1972.
- (57) Slavo; Industria Italiana dedicada a la producción de hemoderivados; información obtenida por vía directa.
- (58) Steinbuch M.; Precipitation Methods in Plasma Fractionation, vox sang 23:92-106; Centre National de Transfusion Sanguine; Paris, Francia; 1972.
- (59) Steinbuch M.; Notes on the Production of Plasma Derivatives in France, vox sang 23:56-57; Centre National de Transfusion Sanguine; Paris, Francia; 1972.
- (60) Steinbuch M. New Trends in Plasma Fractionation; Centre National de Transfusion Sanguine; Francia; 1982.

- (61) Strong L.F.; Sangre Fraccionamiento; Tecnología Química XIV-II; 1947.
- (62) Stryker Martin H. y Waldman Alan A.; Blood Fractionation, reimpreso de Kirk-Othmer; Encyclopedia of Chemical Tecnology, volumen 4; 3ª edición, Nueva York, E.U.A.; 1978.
- (63) Surgenor D.Mac.N; On Regulatory Agencies and their Functions, vox sang 23:68-71; School of Medicine State University of New York at Buffalo; Buffalo, E.U.A.; 1972.
- (64) Swisher S.; The National Research Council Report on Blood Trasnfusion Services in the United States, vox sang 23: 10-16; Michigan State Univesity; Michigan, E.U.A.; 1972.
- (65) Textos del Instituto Latoniamericano de Planificación Económica; Guía para la Presentación de Proyectos; Siglo veintiuno editores; 10ª edición; México D.F.; 1982.
- (66) The Collection Fractionation, Quality Control and uses of Blood and Blood Products; World Health Organization; Ginebra, Suiza; 1981.
- (67) Tullis J.L. Development of Plasma Derivatives for Clinical Use, vox sang 23: 2-9; Cytology Laboratory Blood Research Institue; Boston, E.U.A.; 1972.
- (68) United States Pharmacopeia XIX
- (69) United States Pharmacopeia XX
- (70) Vallet L. Plasma Fractionation in England and Wales, vox sang 23: 58-60; Blood and Blood Products Laboratory, Lister Institute of Preventive Medicine; Elstree, Inglaterra; 1972.
- (71) Viljoen M., Shapiro M., Crooks R., Chalmaers A. y Marrs S.; Large Scale Recovery of Human Albumin by a Chromatografic Method; The South African Blood Transfusion Service; South Africa; 1982.

- (72) Villava H.; Blood Derivatives Production in Mexico; México; 1981.
- (73) World Health Organization, International Pharmacopeia; 1967.
- (74) World Wide Directory of Plasma Fractionators 1984;  
The Marketing Research Bureau Inc. E.U.A.; 1985.