



Experiencia de la Acreditación en en el Sector Farmacéutico (Vacunas)

Nombre del Ponente: José Bugarín González

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V.



Historia de la Vacunología:

Vacunación: Práctica de inducir inmunidad artificialmente en un organismo.

“Una de las intervenciones de salud pública más importantes de la historia...”



Vacuna



Preparaciones biológicas seguras y eficaces que previenen o controlan estados patológicos al inducir respuestas inmunológicas



Variolación



2-3% de las personas murieron, o sufrieron de enfermedades como Tb o sífilis. (brazo-brazo)

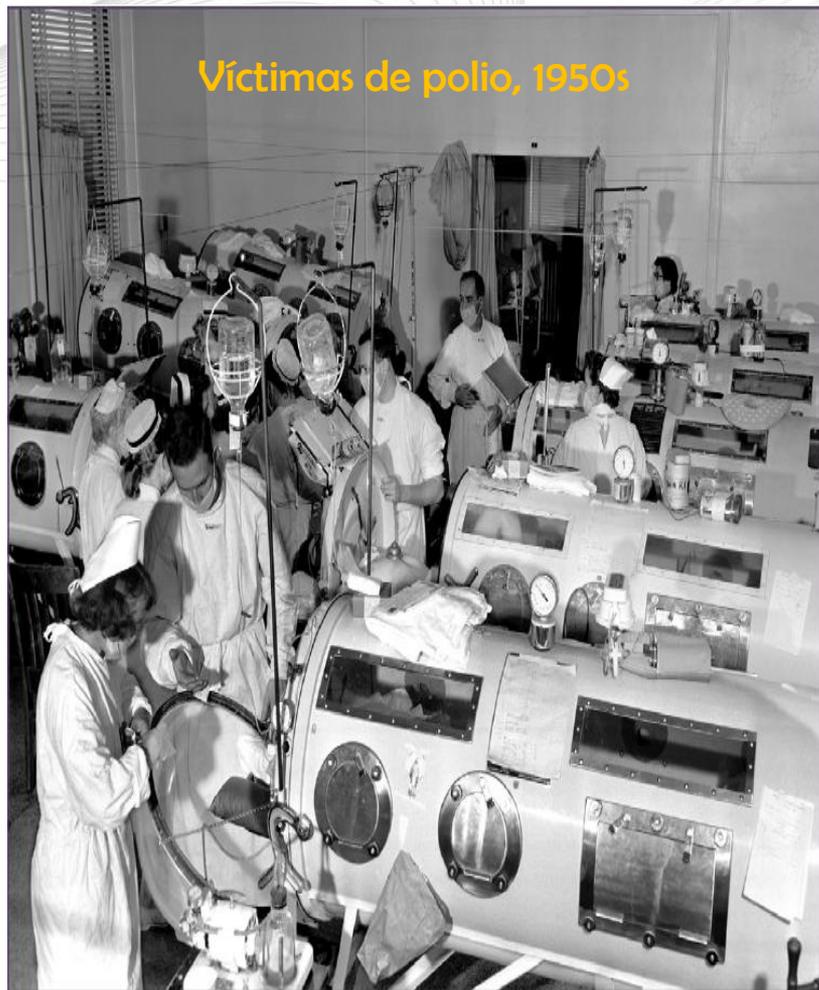


Lady Mary Wortley
Montague

El proceso de variolación fue llevado del centro de Asia a Turquía alrededor del siglo XVII y en 1721, Lady Mary W. Montague llevó la variolación a Inglaterra desde Constantinopla. Práctica que ya realizaban los musulmanes.



Víctimas de polio, 1950s



Gripe española
Influenza AH1N1

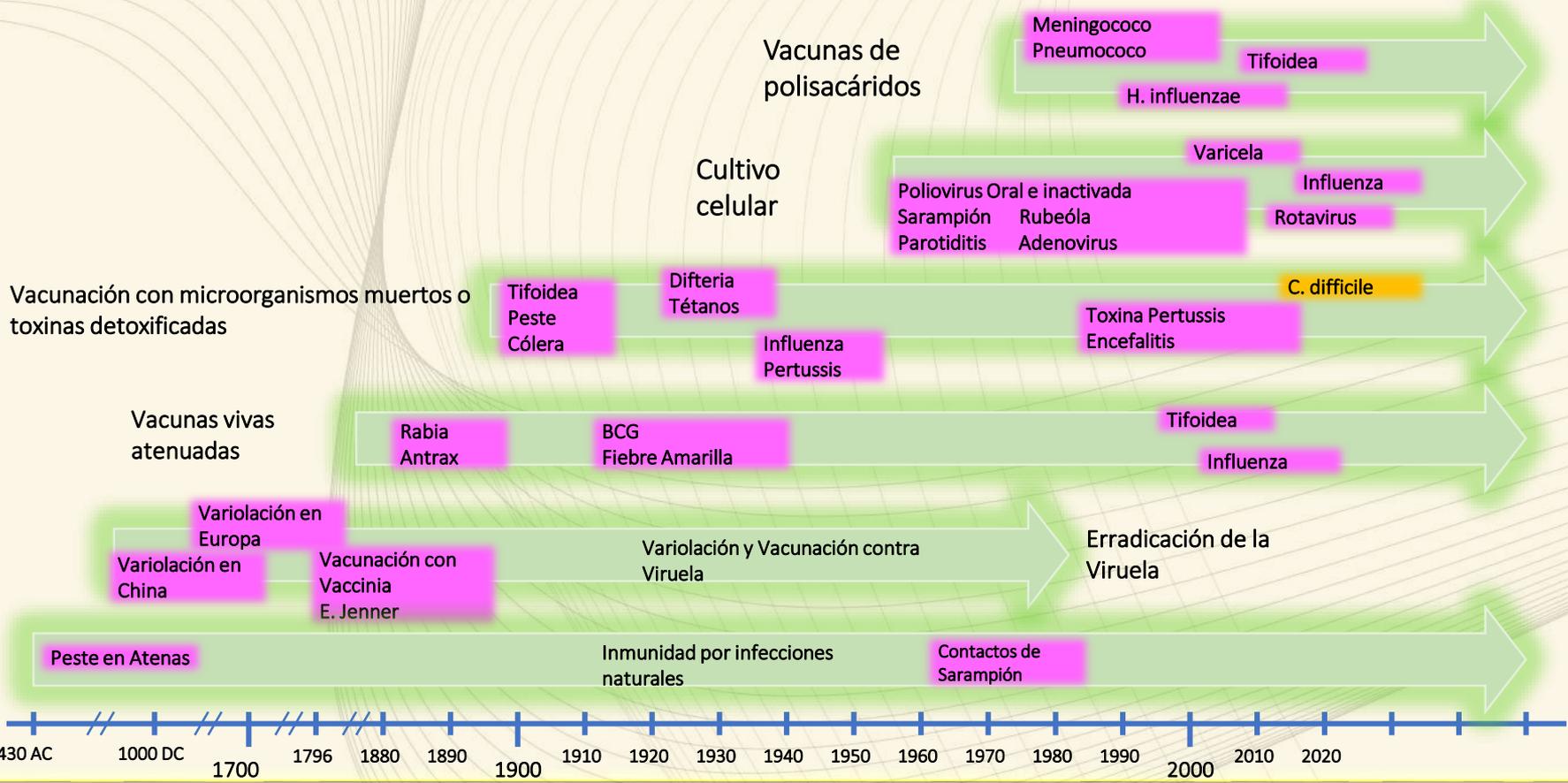


Sarampión



Viruela

DESARROLLO EMPIRICO DE VACUNAS





IMPORTANCIA DE LAS VACUNAS

- Contribución médica mas importante para mejorar la salud mundial.
- El Programa Internacional de Vacunación a la Infancia salva alrededor de 3 millones de vidas anualmente.
- Es la única intervención que permite erradicar enfermedades.
- Su costo es menor, por cada vida salvada, que cualquier otra intervención en salud conocida hasta ahora.
- En México los programas de vacunación han tenido un gran impacto en la salud pública.



Impacto de la Vacunación



- Se han prevenido más de 100 millones de casos de enfermedad sólo en E.U.
- Cada año previenen 2.5 millones de muertes en el mundo, es decir 7000 muertes cada día.
- En diciembre de 1979, la OMS anuncia la erradicación de la viruela.
- 1994. Las Américas se declaran libre de polio
- En Mayo de 2016 Se deja de utilizar vacuna tOPV, se sustituye por vacuna bOPV, acciones encaminadas a la erradicación de esta enfermedad.

Alrededor de 4 millones de muertes a nivel mundial ocurren por falta de vacunas que ya están disponibles.

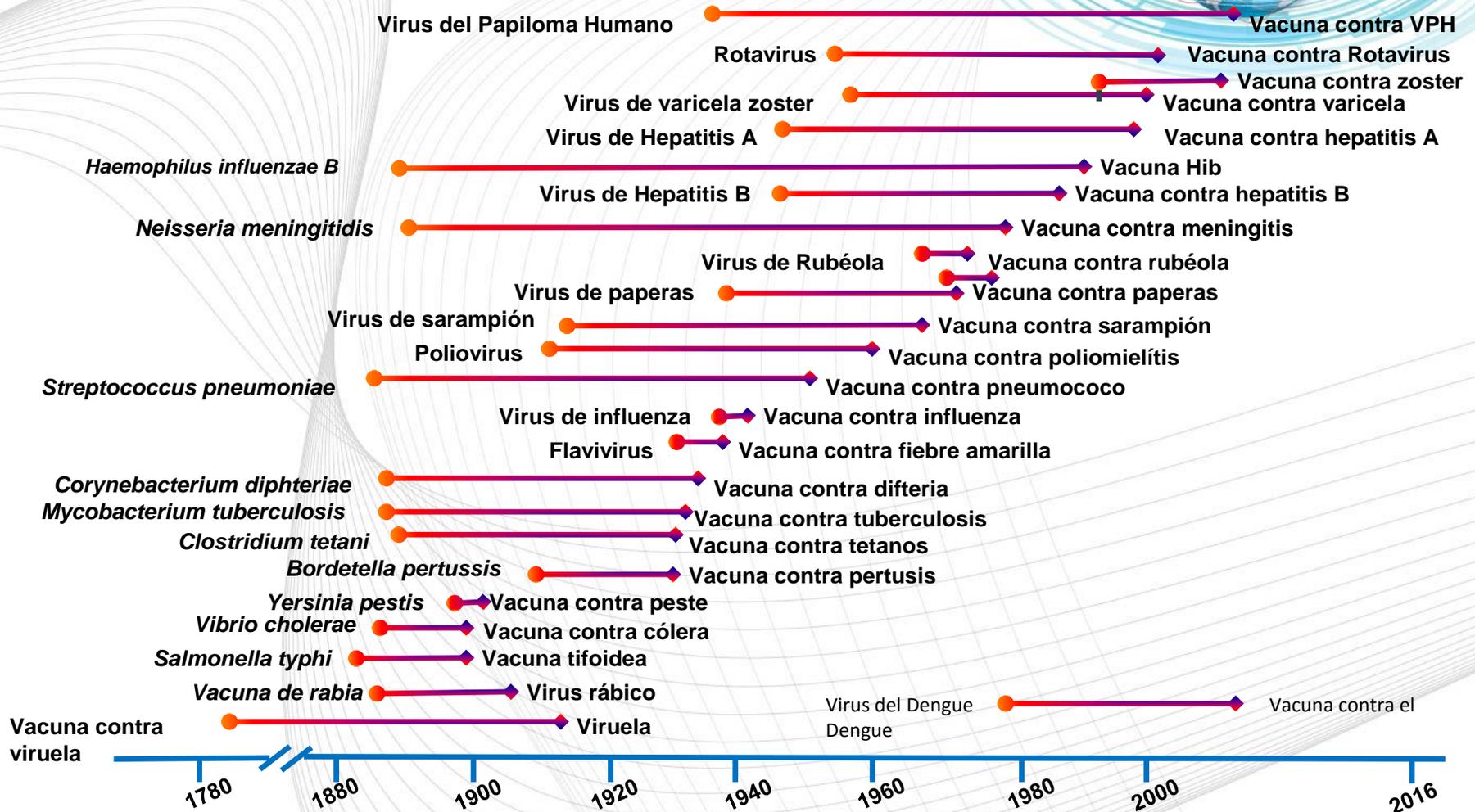
Vacunación: áreas de prioridad

- Las vacunas como un elemento de seguridad en salud:
por ejemplo, enfermedades emergentes.
- Estrategias de vacunación para todos los grupos de edad:
VPH, tifoidea, dengue, influenza.
- Vacunas contra enfermedades relacionadas con la pobreza:
Neumonías, diarreas, malaria, etc.



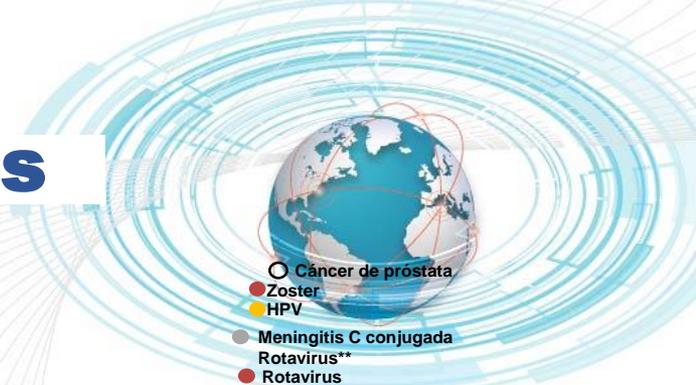
Desarrollo tecnológico para la producción de vacunas.

Aislamiento de patógenos y desarrollo de vacunas



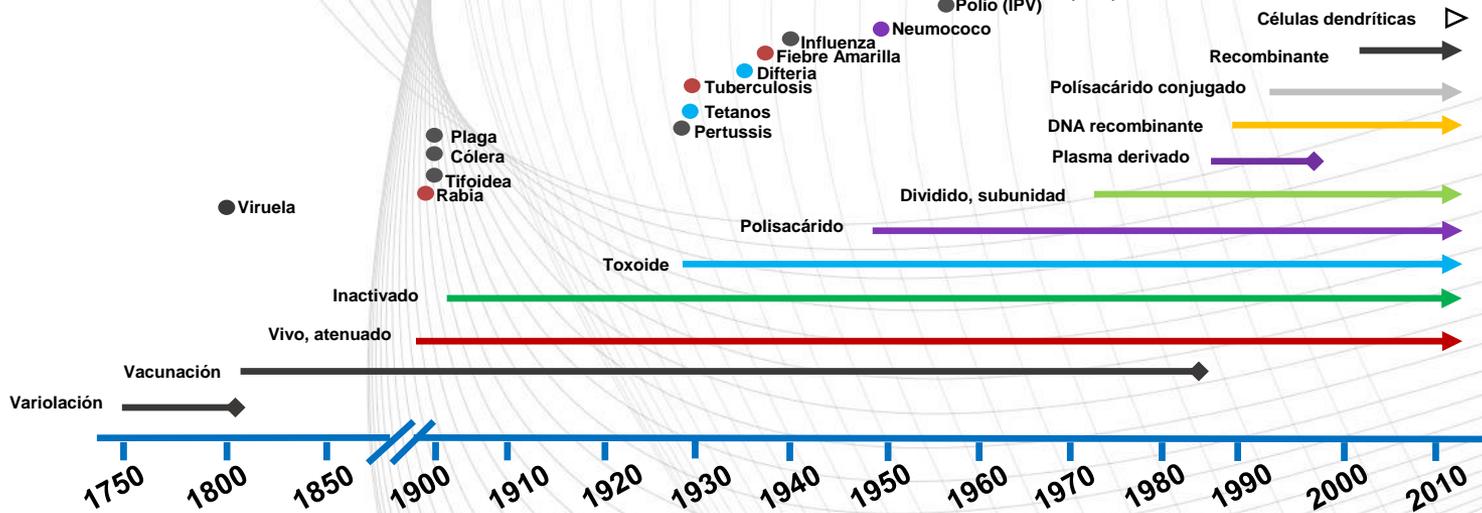
* Durante el desarrollo de las vacunas contra rabia y viruela, fue descubierto que el agente infeccioso no era una bacteria, aunque los virus no fueron observados directamente hasta la década de 1930

Vacunas y tecnologías



- Cáncer de próstata
- Zoster
- HPV
- Meningitis C conjugada
- Rotavirus**
- Rotavirus
- Influenza*

- Variolación + vaccination (viruela)
- Vivo, atenuado
- Inactivado
- Toxoide
- Polisacárido
- Divido, Subunidad
- Plasma derivado
- DNA recombinante
- Polisacárido conjugado
- Recombinante, Vivo atenuado
- Células Dendríticas



[] Vacuna discontinuada *Recombinante **Viva, atenuada recombinante (humana/especies animales)
 Las vacunas pandémicas de influenza fueron desarrolladas en 2009 usando todas las técnicas previamente desarrolladas para la influenza estacional

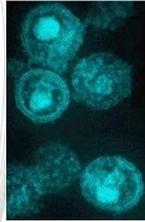
Práctica discontinuada Enfermedad erradicada

Agentes infecciosos con vacunas licenciadas



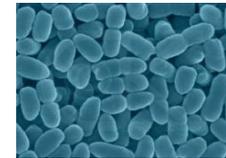
Virus

- Sarampión
- Rubéola
- Parotiditis
- Varicela
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Fiebre Amarilla
- Influenza
- Papilomavirus (4 serotipos)
- Poliovirus (3 serotipos)
- Rotavirus (pentavalente)
- Encefalitis Japonesa
- Adenovirus (4 y 7)
- Rabia
- Dengue



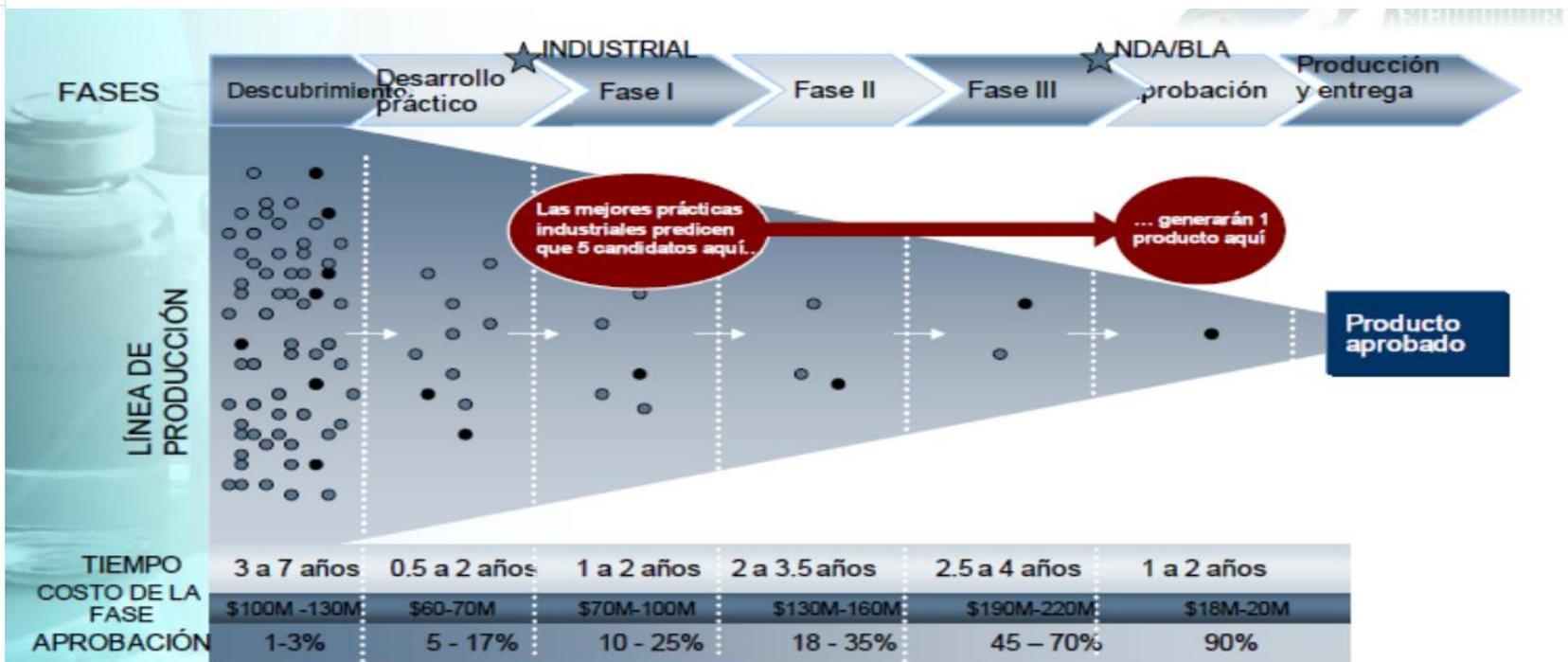
Bacterias

- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Bordetella pertussis*
- *Clostridium tetani*
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Neisseria meningitidis* (A y C)
- *Vibrio cholerae*
- *Salmonella typhi*
- *Bacillus anthracis*
- *Yersinia pestis*





DESARROLLO DE UNA VACUNA



Total de la inversión desde el descubrimiento hasta la aprobación para desarrollar un solo producto exitoso.

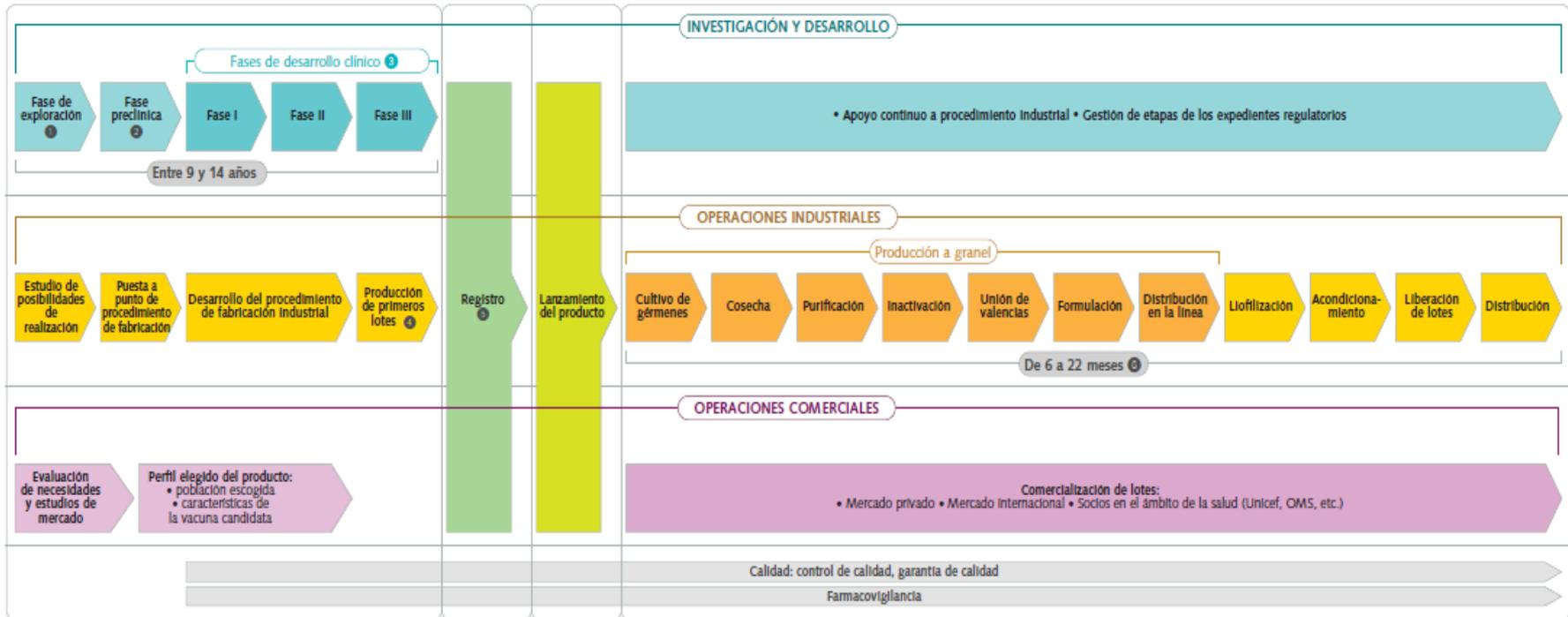
Fuentes: DiMasi, et al, 2007, PRTM Reports, Lehman Bros. & McKinsey 2001

Ciclo de desarrollo de una vacuna

Duración media de desarrollo de una vacuna: **12 años**

Inversión media global para el desarrollo de una vacuna: **más de 500 millones de euros**

70 % del tiempo de producción de una vacuna está consagrado al control de calidad



Comentarios

1 Fase de exploración: 2 a 4 años. Identificación de antígenos para la selección de vacunas candidatas que seguirán el proceso.

2 Fase preclínica: entre 1 y 2 años. Evaluación de antígenos en animales y selección de la mejor vacuna candidata.

3 Fases de desarrollo clínico: de 6 a 8 años. Test de vacuna candidata en el ser humano. Fase I: test de inocuidad en 10 a 100 individuos. Fase II: respuesta inmune

en 100 a 3.000 individuos. Fase III: estudio de eficacia, de tolerancia a gran escala y de consistencia en 3.000 a 40.000 individuos.

4 Los primeros lotes son lotes clínicos y lotes industriales de conformidad.

5 Registro: fase de síntesis de 12 a 18 meses. Se recopilan todos los datos de las etapas anteriores y se agrupan en un solo

documento, que se presenta a las autoridades de salud para obtener una Autorización para la comercialización.

6 Se cultivan, cosechan y purifican los gérmenes infecciosos. Luego de la formulación, de la liofilización (que estabiliza las vacunas más frágiles) y de la distribución,

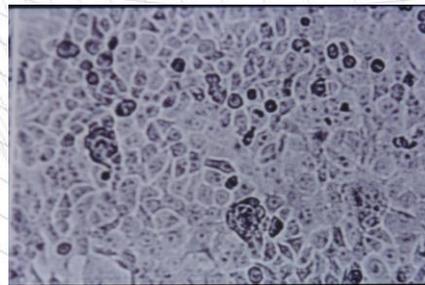
principalmente, en frascos y jeringas, se procede al envasado de las vacunas. Al final del proceso de fabricación, debe mantenerse la cadena de frío en todas las etapas,

desde el despacho hasta la administración de las vacunas a los pacientes.

Fuente: http://www.sanofipasteur.com/es/Documents/PDF/ciclo_de_desarrollo_de_una_vacuna.pdf



CALIDAD DE LAS VACUNAS

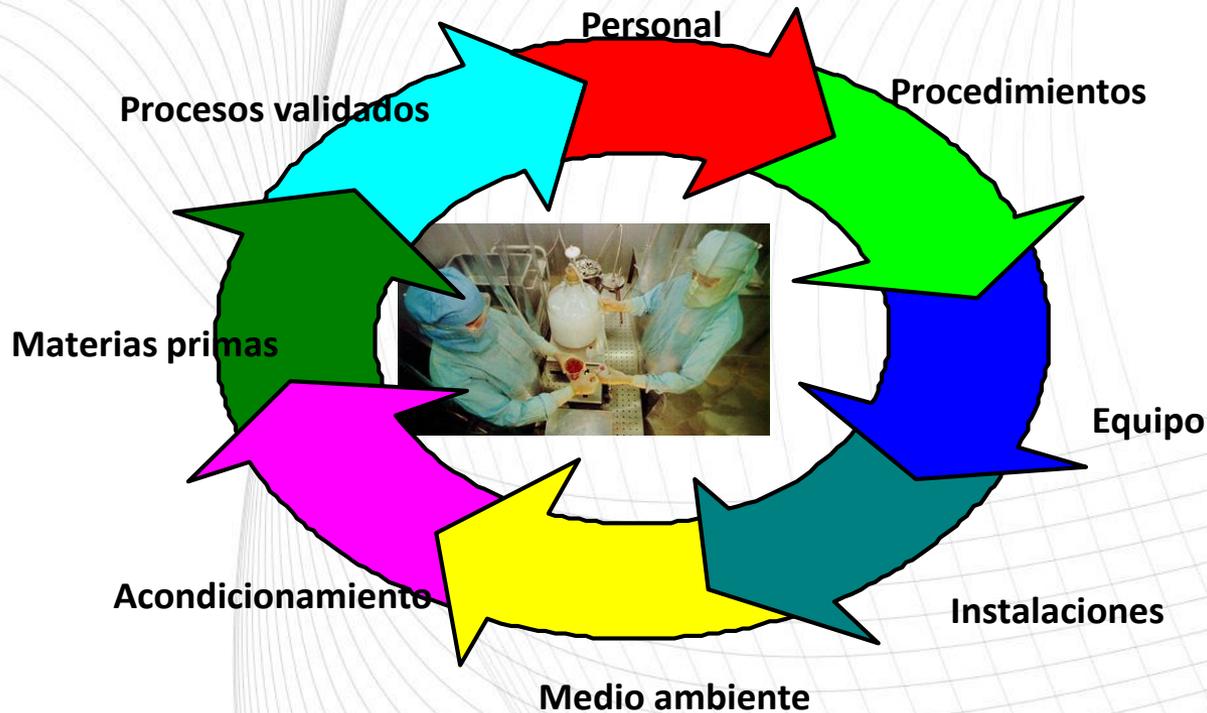




Buenas Prácticas de Fabricación

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aseguran la consistencia en la fabricación de productos biológicos de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables en la normatividad vigente.

NOM-059-Buenas Prácticas de Fabricación



**El Instituto Nacional de Virología obtuvo el certificado de BPF
emitido por la COFEPRIS el 11 de marzo del 2016**

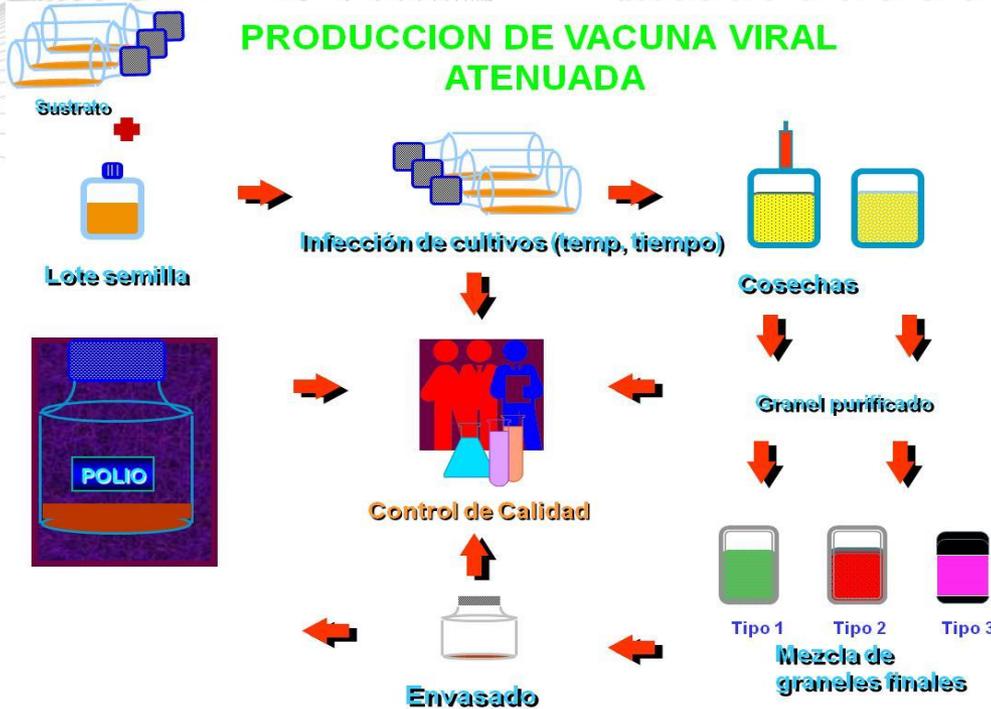
Presión Regulatoria



*Tendencia de incremento en requisitos, condiciones y controles sobre la cadena de suministro (registro, ensayos clínicos, vigilancia pos-comercialización, liberación de lotes, inspección de Buenas Prácticas de Fabricación, **control analítico**) priorizando la salud de los pacientes y haciendo foco en la calidad integral del los medicamentos.*

Ha aumentado la importancia de los monitores durante todo el proceso.

Producción de vacuna OPV



Considerar:

- Sustrato celular
- Semilla viral
- Suero Fetal, tripsina
- Temperatura de incubación
- Formulación
- Contención/Bioseguridad
- Métodos de Control
- Origen de los primates
- Instalaciones, personal, proveedores, equipos, métodos.



Entrada de agentes adventicios y remediación

	Origen de los materiales	Proceso de fabricación	Almacenamiento
Entrada de agentes adventicios en materias primas			
Control de riesgo	Fuente	<ul style="list-style-type: none"> •Validación de limpieza •Equipo dedicado •Inactivación viral 	<ul style="list-style-type: none"> •Procedimientos de control de plagas •Integridad de contenedores

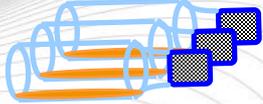
Nivel de riesgo relativo



Alto

Bajo

CONTROLES DE CALIDAD EN EL PROCESO



➤ **SUSTRATO DE PRODUCCION** (Identidad, agentes adventicios)

VIRUS SEMILLA Caracterización MAPREC

Neurovirulencia, SV40



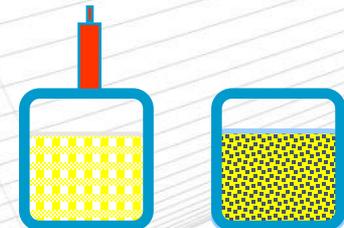
➤ **CONTROLES DURANTE LA PRODUCCION**

- Controles a cultivos celulares: Virus hemadsorbentes, agentes adventicios, identidad
- Esterilidad (el día de inoculación con el virus).

INFECCION DE CULTIVOS: 33-35°C, no debe variar más de 0.5 °C

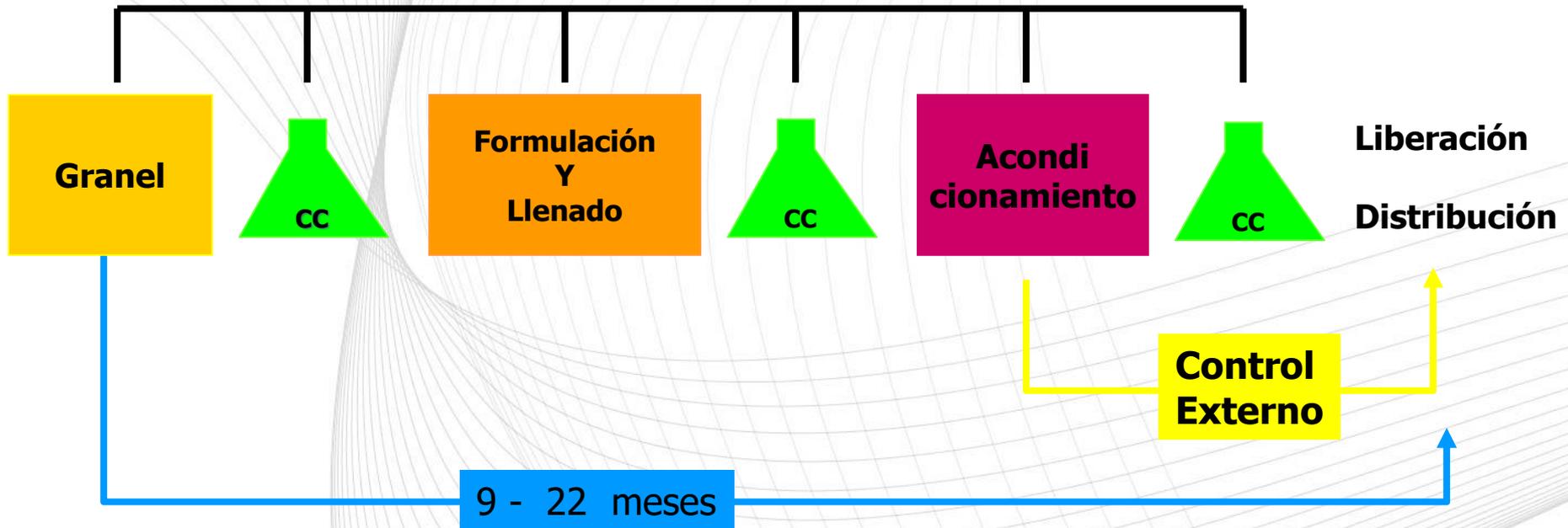
➤ **CONTROLES A LAS COSECHAS INDIVIDUALES**

- Cosecha no más de 4 días.
- Agentes adventicios en cosechas neutralizadas
- Esterilidad
- Pruebas moleculares para consistencia de producción.





Principales Etapas de Fabricación



CONTROL DE CALIDAD

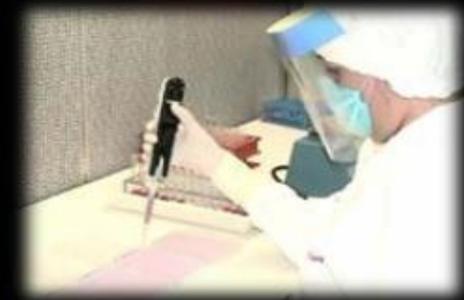
Semanas

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

11

Semilla Celular

Esterilidad
Identidad
Agentes adventicios
Tumorigenicidad



16

Semilla viral

Esterilidad
Virus adventicios
Titulación
Identidad
Neurovirulencia

**Propagación,
infección y
cosecha**

**Mezcla Y
filtración**

**Granel
Monovalente
1, 2 y 3 liberado**

**Formulación,
llenado y
acondicionamiento**

**Enva
se
final**

30

8

**Control
de
Calidad
Interno**

Esterilidad
Mycoplasma
Virus adventicios
Titulación
Identidad viral

Esterilidad
Mycoplasma
Titulación
Identidad viral
m3-40
Neurovirulencia

Esterilidad
Titulación
Identidad viral
Estabilidad
pH
Volumen





¿QUIEN ES EL RESPONSABLE DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS?

**Tanto el productor como el gobierno
deben participar en asegurar la calidad
de los productos a ser utilizados**





ASEGURAMIENTO DE CALIDAD POR PARTE DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS MEXICO: COFEPRIS

Registro

Evaluación de ensayos clínicos

Inspección a BPF

Liberación lote a lote

Ensayos de laboratorio

Vigilancia Post-comercialización.



MARCO ANALÍTICO PARA VACUNA ANTIPOLIOMIÉLITICA ORAL BIVALENTE (bOPV)

FEUM, OMS y OTRAS FARMACOPEAS



Alcance de la acreditación para las pruebas de laboratorio de la vacuna bOPV



- Descripción del producto en envase final
- Prueba de esterilidad
- Prueba de identidad viral
- Potencia
- pH
- Hermeticidad
- Volumen y número de gotas
- Determinación de la estabilidad térmica

ACCIONES DE MEJORA DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD EN BIRMEX



- Acciones de mejora de control de calidad en el sistema de Gestión de Calidad para la Vacuna Antipoliomielítica Bivalente Oral, producto que ha obtenido recientemente el Registro Sanitario y que es fabricado en el Instituto Nacional de Virología.
- Necesidad de realizar la acreditación ante la Entidad Mexicana de Acreditación como laboratorio de ensayo en el que se llevan a cabo los métodos de análisis con los que se evalúa el producto para su liberación y comercialización.
- Demostrar la competencia técnica para efectuar los análisis de acuerdo a las especificaciones establecidas y la confiabilidad de los laboratorios adscritos a la Gerencia de Control de Calidad de Productos Virales

ACCIONES DE MEJORA DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD EN BIRMEX



- Demostrar el cumplimiento de las normas y requisitos establecidos vigentes en materia de control de Calidad.
- La evaluación y acreditación de laboratorios de ensayo se lleva a cabo con base en la norma ISO / IEC 17025:2005 / NMX-EC-17025-IMNC-2006 “Evaluación de la conformidad – Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración”.
- Se aplica a nivel mundial en más de 70 países incluyendo entre otros sectores, el sector químico, ambiental y actualmente el farmacéutico.

VENTAJAS Y VALOR AGREGADO DE LA ACREDITACIÓN



- Apoya la formación y competencia del personal técnico
- Facilita la implementación de Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Otorga reconocimiento del trabajo y esfuerzo para obtener la acreditación.
- Permite incrementar el orden, en todos los niveles del trabajo realizado.
- Permite disminuir auditorías de clientes.

VENTAJAS Y VALOR AGREGADO DE LA ACREDITACIÓN



- Permite demostrar el cumplimiento de estándares internacionales.
- Evidencia la competencia técnica del laboratorio
- Incrementa la confianza de nuestros clientes en el uso de los productos que fabrica la entidad
- Otorga reconocimiento internacional de los resultados reportados.
- Ventajas en procesos de precalificación que realiza la OMS a productores de vacunas en el mundo.
- Otorga una ventaja competitiva en el mercado, al obtener la precalificación de OMS, se tiene acceso a UNICEF quien realiza compras consolidadas para vacunas que se utilizan en todo el mundo.

La competencia técnica más allá de la Gestión de la Calidad



- Para garantizar la confiabilidad y la competencia técnica de un laboratorio se requiere reforzar el

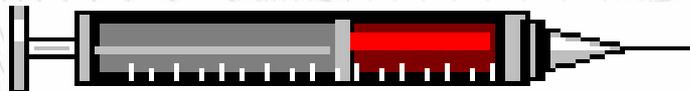
Sistema de Gestión de Calidad y aspectos técnicos

A través del cumplimiento de la NMX-EC-17025

NOM 17025 PARA LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS



Evaluación de la conformidad



- Eficacia
- Seguridad
- Potencia
- Estabilidad



La disponibilidad de vacunas a escala global, requiere del uso de métodos complejos de producción, estrictos **controles de calidad** y canales de distribución confiables para asegurar que productos de calidad, seguros y eficaces lleguen a la población.



Contar con vacunas de calidad, seguras y eficaces
fabricadas con Buenas Prácticas de Fabricación y **Laboratorios
Acreditados para Evaluación de la Conformidad en 17025**

+

Altas coberturas de vacunación.

+

Adecuado manejo de las vacunas y su conservación
Adecuada administración de las vacunas
Buenas Prácticas de inmunización



**Contribución al cumplimiento de las metas
establecidas en los programas de vacunación**



Vacunas

“A excepción del agua limpia, ningún otro factor, ni siquiera los antibióticos, ha ejercido un efecto tan importante en la reducción de la mortalidad...”

Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, 5th ed. Saunders, 2008.



¡ GRACIAS !

M. en C. José Bugarín González

Laboratorios de Biológicos y reactivos de México S.A. de C.V.

jbugaring@birmex.gob.mx