

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

MANUAL DE PROTOCOLOS RESUMIDOS DE FABRICACION



PROTOCOLO RESUMIDO DE FABRICACIÓN PARA VACUNA HEPATITIS B

1. CONTROL FINAL

Nombre Internacional y nombre de la vacuna _____

Nombre del propietario _____

Nombre y dirección del fabricante _____

Número de Lote _____ Fecha de fabricación _____ Fecha de caducidad _____

Temperatura de almacenamiento _____ Volumen por dosis humana _____

2. ESTRATEGIA PARA EFECTUAR LA CLONACIÓN Y EXPRESIÓN DEL GEN

Presencia de partículas semejantes a retrovirus en la célula huésped y marcadores genéticos

Fecha _____ Método _____ Resultado _____

Construcción genética y estructura del vector de expresión

Fecha _____ Método _____ Resultado _____

Origen del gen _____

Identificación del gen

Fecha _____ Método _____ Resultado _____

Controles establecidos para fomentar la expresión del gen en las células huésped

Método _____ Resultado _____

Controles de proceso: estabilidad en la expresión del gen en las células huésped

Método _____ Resultado _____

Estudio de estabilidad durante el almacenamiento

Fecha _____ Fecha de termino _____ Resultados _____

2.1. Caracterización bioquímica del vector

Secuencia de nucleótidos de la inserción génica del antígeno de superficie

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Mapas de restricción del vector recombinante

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

2.2. Procedimiento de purificación del HBsAg

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

2.3 Origen y características de los anticuerpos (cuando proceda)

Origen _____ Características _____

2.4 Caracterización de productos génicos (HBsAg)

2.4.1 Características de partículas

Características morfológicas de partículas al Microscopio electrónico

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Grado de agregación

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Cantidad de proteína

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Cantidad de lípidos

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Cantidad de ácido nucleico

Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Cantidad de carbohidratos
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

2.4.2 Determinación del contenido proteico
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

2.4.3. Caracterización de las proteínas
Espectro de absorción ultravioleta
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Composición de las proteínas
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Identificación de las proteínas mediante el análisis de la Terminal N y la terminal C
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

2.4.4. Inducción de Anticuerpos por la vacuna en seres humanos
Fecha _____ Método _____ Título _____ Características _____

2.4.5 Consistencia del rendimiento
Entre lotes _____ Durante la fabricación de lotes individuales _____

3. BANCO CELULAR DE FABRICACION (BCF)

3.1. Origen de los bancos celulares
Fecha de establecimiento de los bancos celulares _____ Número de lote _____
Cantidad de células almacenadas _____ Nivel de pase del BCF _____
Condiciones de almacenamiento _____

3.2. Características del lote semilla celular

Pureza del lote semilla celular
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Homogeneidad del lote semilla celular
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Características genéticas del lote semilla celular
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Pureza del ADN del vector de recombinación
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Características genéticas del vector de ADN recombinante
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Secuencia de nucleótidos del gene de HBsAg insertado
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Mapa de péptidos del producto génico de (HBsAg)
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Secuencia amino terminal del producto génico.
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

3.3. Indicadores fenotípicos de la pureza y la uniformidad genética de los cultivos recombinantes

Pruebas a las células después de la recuperación de la conservación
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Identificación de las semillas celulares
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

3.4. Pruebas de esterilidad

Fecha inicio _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

3.5. Pruebas adicionales para el BCF de células

3.5.1. Pruebas para detectar agentes extraños

Pruebas en ratones lactantes

Número de ratones _____ Peso de los ratones _____ Fecha de inicio _____

Cantidad Administrada (intramuscular) _____ Fecha de término _____

Alteraciones patológicas _____ Número de sobrevivientes _____ Resultados _____

Pruebas en ratones adultos

Número de ratones _____ Peso de los ratones _____ Fecha de inicio _____

Cantidad Administrada (intramuscular) _____ Fecha de término _____

Alteraciones patológicas _____ Número de sobrevivientes _____ Resultados _____

Pruebas en cobayos

Número de cobayos _____ Peso de los cobayos _____ Fecha de inicio _____

Cantidad Administrada (intramuscular) _____ Fecha de término _____

Alteraciones patológicas _____ Número de sobrevivientes _____ Resultados _____

Pruebas en conejos

Número de conejos _____ Peso de los conejos _____ Fecha de inicio _____

Cantidad Administrada (intramuscular) _____ Fecha de término _____

Alteraciones patológicas _____ Número de sobrevivientes _____ Resultados: _____

Pruebas en embriones de pollo

Número de embriones _____ Edad de los embriones _____ Fecha de inicio _____

Cantidad Administrada _____ Fecha de término _____

Alteraciones patológicas _____ Número de sobrevivientes _____ Resultados: _____

Pruebas para investigar bacterias, hongos y micoplasmas

Fecha _____ Medios de cultivo usados _____ Fecha de terminación _____ Resultado _____

3.5.2. Pruebas morfológicas

Examen mediante microscopía óptica: _____ Fecha _____ Resultado _____

Examen mediante microscopía electrónica (si procede): _____ Fecha _____ Resultado _____

3.5.4. Pruebas en cultivos celulares

Porcentaje del BCF sometido a pruebas: _____

Pruebas en el sistema celular: _____ Fecha _____ Sistema celular _____ Resultado _____

Periodo de observación de los cultivos celulares; _____ Fecha de inicio _____ Fecha de término _____

Resultados _____

3.5.5. Pruebas para detectar virus hemaglutinantes

Porcentaje sometido a pruebas _____ Fecha _____

Método _____ Resultados _____

Pruebas para detectar retrovirus

Porcentaje sometido a pruebas _____ Fecha _____

Método _____ Resultados _____

3.5.6. Pruebas para investigar la capacidad de heterotransplante

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

3.5.7. Pruebas de identificación

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

4. PROCESO DE FABRICACIÓN

4.1. Producción de cultivos celulares

Número de lote _____ Fecha de inoculación _____ Medio de cultivo utilizado _____
Número de pases a partir de la semilla maestra _____

4.2. Condiciones para la producción de cultivos celulares

Tiempo de duplicación de las células _____ Número de subcultivos _____
Duración permitida de subcultivos _____ Temperatura de incubación _____

4.3 Prueba de esterilidad:

Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

4.4 Medio de cultivo celular

Número de lote _____ Fecha de preparación _____

5. SUSPENSIONES INDIVIDUALES

Prueba de esterilidad efectuada al final del cultivo

Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

Regularidad del rendimiento de HBsAg

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Retención del plásmido

Fecha _____ Método _____

Resultados (proporción de células que aún posee el plasmido al final del cultivo) _____

6. PURIFICACION

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

CONTROL DE LA PRODUCCIÓN

6.1. Proteínas y otros componentes de la vacuna

Contenido proteínico

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Contenido de lípidos

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Contenido de carbohidratos (en comparación con las proteínas totales)

Fecha _____ Método _____ Resultados % _____

Cantidades residuales de suero animal

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

6.2. Pruebas para investigar aditivos usados durante la purificación u otras etapas de la fabricación

Anticuerpos monoclonales (cuando proceda)

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Determinación del contenido de HBsAg

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Prueba de identidad antigénica

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Pruebas de esterilidad del antígeno de superficie purificado

Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

Prueba para detectar agentes inactivadores

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

7. GRANEL

Número de lote _____ Volumen del producto a granel purificado _____
Números de lotes mezclados _____ Fecha _____

7.1. Diluyente agregado

Naturaleza _____ Número de Lote _____ Volumen _____
Prueba de esterilidad
Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

7.2. Prueba para determinar el HBsAg

Cantidad de HBsAg
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Proporción de HBsAg en el contenido proteico total
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

7.3. Prueba para investigar el ADN

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

8. GRANEL FINAL

Adición del adyuvante
Volumen del producto a granel _____ Naturaleza del adyuvante _____
Número de lote _____ Concentración final del adyuvante _____
Adición del conservador
Naturaleza del conservador _____ Número de lote _____
Concentración final del conservador _____
Composición final a granel (mezcla de todos los componentes) _____
Número de lote _____

8.1. Control del granel final

Prueba de esterilidad
Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____
Prueba para detectar conservador
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Valoración del coadyuvante
Fecha _____ Método _____ Resultados _____

9. ENVASADO

Número de lote _____ Fecha de dosificado _____ Cantidad de recipientes obtenidos _____
Volumen de vacuna por recipiente _____ Número de dosis humanas por recipiente _____
Tipo de recipientes _____ Temperatura de conservación _____

10. CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

Prueba de esterilidad
Fecha _____ Medios de cultivo _____ Fecha de terminación _____ Resultados _____

10.1. Inocuidad

Pruebas en ratones
Número de ratones _____ Peso de los ratones _____ Fecha de inicio _____
Cantidad inyectada _____ Fecha de término _____ Resultados _____
Pruebas en cobayos
Número de cobayos _____ Peso de los cobayos _____ Fecha de inicio _____
Cantidad inyectada _____ Fecha de término _____ Resultados _____
Prueba para investigar sustancias pirogénicas
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Prueba para investigar conservadores
Fecha _____ Método _____ Resultados _____
Valoración del adyuvante

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

10.2. Pruebas de identificación y de actividad

Identificación de la vacuna HBsAg

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Contenido del antígeno

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Valoración de la inmunogenicidad

Fecha _____ Método _____ Resultados _____

Actividad de la vacuna

Fecha _____ Método _____ Resultados _____