



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL"
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

**PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA PARA VACUNAS
COMERCIALIZADAS EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**

Presentado al Instituto Nacional de Higiene "Rafael
Rangel" por:

Ftica. Angélica J. Martínez M.

Como requisito para optar al Grado de Especialista en:

VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS

Caracas, 23 del mes de Julio de 2.010



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL"
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE POSTGRADO**

**PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA PARA VACUNAS
COMERCIALIZADAS EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN VIGILANCIA SANITARIA DE MEDICAMENTOS

AUTOR: FTICA. ANGÉLICA J. MARTÍNEZ M. _____

Firma

TUTOR: Msc. MARÍA T. Ibarz _____

Firma

**República Bolivariana de Venezuela
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Gerencia de Docencia e Investigación
Coordinación de Postgrado
Especialización en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos**

**PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA PARA VACUNAS
COMERCIALIZADAS EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA**

Autor: Ftica. Angélica J. Martínez M.

Tutor: Msc. María T. Ibarz

Julio 2.010

RESUMEN

La Autoridad Nacional Reguladora (ANR) debe asegurar que los medicamentos que se comercializan en el país, cumplan con la calidad, seguridad y eficacia requerida desde su fabricación, hasta su administración en la población.

En la República Bolivariana de Venezuela, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR), funge como ARN regulando la calidad integral de los productos de uso y consumo humano.

Según la Ley de Medicamentos, se define producto biológico como todo medicamento obtenido mediante procesos biotecnológicos, que requiere para su expendio el registro sanitario correspondiente; dentro de ellos se incluyen a las vacunas que son un tipo de producto biológico compuesto por uno o varios agentes infecciosos o sus derivados, destinado a estimular una respuesta inmunológica activa.

Existen recomendaciones internacionales específicas para cada tipo de vacuna, descritas en múltiples documentos emitidos por organismos considerados "de referencia", tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que ofrecen orientación sobre la garantía de la calidad, seguridad y eficacia de estos productos.

En la República Bolivariana de Venezuela, si bien existen normativas para los productos biológicos, no se cuenta con las regulaciones específicas para las vacuna, por lo que el objetivo de este trabajo, es elaborar una propuesta de norma farmacéutica para las vacunas comercializadas en el país, de manera que la ANR Venezolana, disponga en un solo documento de los aspectos

farmacéuticos, para su registro y vigilancia post-comercialización.

Para llevarlo a cabo, se realizó una revisión documental de las normativas nacionales e internacionales de los organismos considerados de referencia, y luego se armonizaron los aspectos regulatorios más importantes que fueron incluidos en la propuesta de norma farmacéutica para las vacunas comercializadas en el país.

Palabras claves: ANR, producto biológico, vacuna, regulación, requisito.

SUMMARY

The National Regulatory Authority (NRA) must ensure that medicines sold in the country, meet the quality, safety and efficacy required from manufacturing to administration on the population.

In the Bolivarian Republic of Venezuela, the National Hygiene Institute "Rafael Rangel" (INHRR) RNA serves as regulating the overall quality of the products of human use and consumption.

According to the Medicines Act, biological product is defined as any medication obtained through biotechnological processes required for dispensing the appropriate health record; within them include vaccines are a type of biological product composed of one or more infectious agents or its derivatives, designed to stimulate an active immune response.

There are specific recommendations for each type of vaccine, described in multiple documents issued by agencies considered "reference" such as the World Health Organization (WHO) and Pan American Health Organization (PAHO), which provide guidance on quality assurance, safety and efficacy of these products.

In the Bolivarian Republic of Venezuela, although there are regulations for biological product, do not have specific regulations for the vaccine, so that the objective of this work is to develop a proposed rule for vaccines marketed drug in the country so that the NRA Venezolana, available in a single document pharmaceutical aspects, for registration and post-marketing surveillance.

To accomplish this, we conducted a literature review of national legislation and international agencies considered relevant, then harmonized the most important regulatory issues that were included in the proposed rule for vaccines marketed drug in the country.

Key words: ANR, biological product, vaccine, regulation, requirement.

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso que por su infinita misericordia y su santa voluntad permitió que concluyera esta meta; además por ser mi fuente de inspiración para ser cada día mejor.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Teresa Ibarz, por el apoyo y la colaboración prestada, como tutor de este Trabajo Especial de Grado. Sin su ayuda hubiera sido imposible culminar a tiempo este trabajo.

Especial Agradecimiento a la Dra. Johanna Marín, asesora en la parte metodológica; por su ayuda y apoyo incondicional durante la elaboración de este trabajo.

A las Dras. María Luz Pombo y Maritza Burgos, por su colaboración, y por estar siempre dispuestas a brindarme su ayuda en el momento preciso.

A mis amigas y compañeras de postgrado Verónica Castro y Alejandra Iriarte, por su compañía y ayuda durante los estudios del postgrado y durante el desarrollo de la tesis.

A la Coordinación de Postgrado de la Gerencia de Docencia e Investigación, del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", por su dedicación y apoyo durante los estudios del postgrado y la elaboración de este trabajo especial.

A mis padres Martha y Rafael, y a mis hermanas Marthica y Roxy, por ser los pilares fundamentales en mi vida, por

su amor y dedicación y por brindarme siempre su ayuda y apoyo en todos los proyectos de mi vida.

A Jairo Hernández, por su preocupación e interés y por siempre darme ánimo en los momentos en que más lo necesitaba.

INDICE GENERAL

	PÁG.
RESUMEN.....	iii
SUMMARY.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTOS.....	vii
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I	
MARCO TEÓRICO.....	3
CAPÍTULO II	
OBJETIVOS.....	22
GENERAL.....	22
ESPECÍFICOS.....	22
CAPÍTULO III	
METODOLOGÍA.....	24

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
-----------------------------	----

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	55
-------------------------------------	----

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
---------------------------------	----

ANEXOS

ANEXO A-1. PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA PARA LAS VACUNAS COMERCIALIZADAS EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.....	69
--	----

ANEXO A-2. RESUMEN CURRICULAR.....	111
---	-----

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Funciones básicas de la ANR, según la procedencia de la vacuna.....	11
Tabla 2. Aspectos reguladores farmacéuticos para las vacunas según el capítulo XXXVI de la JRPF.....	31
Tabla 3. Aspectos Químico-Farmacéuticos para la solicitud de Registro Sanitario de Vacunas según la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos.....	38
Tabla 4. TRS de la OMS aplicables a las vacunas registradas o en proceso de Registro Sanitario en la República Bolivariana de Venezuela.....	44
Tabla 5. Aspectos de calidad de la Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas de la Red PARF.....	49
Tabla 6. Clasificación de las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela según el origen y el método de manufactura.....	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Funciones básicas de una ANR según la OMS.....	7

LISTA DE ABREVIATURAS

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
ANR	Autoridad Nacional Reguladora.
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
CBER	Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos de la FDA.
CECMED	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.
CHMP	Comité de Medicamentos de uso Humano de la EMEA.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CTD	Documento Técnico Común de la ICH.
ECBS	Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS.
EMEA	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.
ESAVIS	Eventos Supuestamente Atribuibles a la vacunación e inmunización.

FDA	Administración de Alimentos y Drogas.
JRPF	Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.
ICH	Conferencia Internacional de Armonización.
INHRR	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
LNC	Laboratorio Nacional de Control.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONU	Organismos de las Naciones Unidas.
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
Ph. Eur	Farmacopea Europea
RED PARF	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
TRS	Serie de Informes Técnicos de la OMS.
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de América.

INTRODUCCIÓN

La vigilancia sanitaria de medicamentos y entre ellos, los productos biológicos, es competencia indelegable de la Autoridad Nacional Reguladora (ANR) de cada país.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los productos biológicos abarcan a los productos de sangre y sus derivados, células y tejidos, citocinas, dispositivos para el diagnóstico in vitro, productos ADN recombinante y las vacunas ⁽¹⁾.

Sin embargo, dada la amplitud y especificidad de cada uno de los productos biológicos, el presente Trabajo Especial de Grado abarca a las vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela que cuentan con la aprobación de la ANR para tal fin, así como, aquellas que para la fecha se encuentran en proceso de registro sanitario.

El objetivo principal de este trabajo, es elaborar una propuesta de norma farmacéutica venezolana para las vacunas comercializadas en el país. De esta manera, la ANR Venezolana, contará con lineamientos claramente definidos, relacionados con los requisitos técnico-científicos y analíticos necesarios, no solo aplicables para la evaluación de solicitudes de Registro Sanitario de vacunas, sino también, para la vigilancia sanitaria post-comercialización de estos productos.

A fin de lograr este objetivo, se realizó una evaluación documental de los requisitos y recomendaciones nacionales e internacionales en materia de vacunas, para luego armonizar los aspectos regulatorios más resaltantes que serían incluidos en la propuesta de norma para las vacunas comercializada en el país.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

La necesidad del control de los medicamentos ha surgido como consecuencia de hechos ocurridos a través del tiempo, que de alguna manera amenazaron la calidad y seguridad de los medicamentos que la población empleaba ⁽²⁾.

En este sentido, la regulación de medicamentos tiene como propósito promover la salud pública y proteger a la población de los efectos indeseables de los mismos ⁽²⁾. Es por ello que cada país, atendiendo a sus múltiples características y necesidades, debe establecer un control efectivo de los medicamentos, de manera que su alcance sea tan amplio que abarque desde la elaboración y distribución, hasta el uso de los mismos.

Según la legislación de la República Bolivariana de Venezuela, se define a un producto biológico como todo medicamento obtenido mediante procesos biotecnológicos y que requiere para su expendio, el registro sanitario correspondiente ⁽³⁾.

Dentro de la clasificación de los productos biológicos se incluyen a las vacunas, que son un tipo de biológico compuesto por uno o varios agentes o sus derivados, destinado a estimular una respuesta inmunológica activa ⁽³⁾.

El aseguramiento de la calidad de dichos productos plantea consideraciones especiales, dada la complejidad de la tecnología y de los métodos empleados para su fabricación y control ⁽⁴⁾, representando un desafío adicional tanto para los fabricantes, como para las Autoridades Nacionales Reguladoras (ANRs) de cada país.

Las vacunas no siempre pueden definirse químicamente debido a que son moléculas complejas. Su producción implica diferentes procesos y materiales biológicos, como cultivo de células o extracción de materiales a partir de organismos vivos ⁽³⁾; lo que representa una variabilidad inherente a los productos propiamente dichos, las materias primas utilizadas en su producción, y los métodos biológicos utilizados en los ensayos. Esto hace que su fabricación, control y regulación, exijan conocimientos y procedimientos especiales.

Al compararlas con los medicamentos terapéuticos convencionales las diferencias son más evidentes ⁽⁵⁾, si se considera:

- Origen: ya que el material de partida, determina métodos de elaboración y control especiales.

- Prescripción y usos: debido a que las vacunas se administran a personas sanas para prevenir enfermedades y en mayor frecuencia en población pediátrica.
- Distribución: ya que la aplicación por organismos públicos es masiva a través de programas de inmunización.

Para asegurar la calidad de las vacunas y demás productos biológicos, es necesario contar con los tres niveles básicos de control, diferenciando sus funciones y responsabilidades ⁽⁶⁾:

- **Primer nivel:** se refiere a los controles en proceso, realizados por el personal de producción durante el proceso de manufactura.
- **Segundo nivel:** se refiere a los controles realizados por el laboratorio de control de calidad del laboratorio fabricante, el cual debe ser independiente del área de producción.
- **Tercer nivel:** se refiere a los controles por parte de la ANR, tanto del país de origen como del país importador.

En la actualidad, incluso se habla de un cuarto nivel, en el cual el tercer nivel es el Aseguramiento de Calidad del fabricante, que se encarga de vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), control de calidad y especificaciones de cada lote del producto

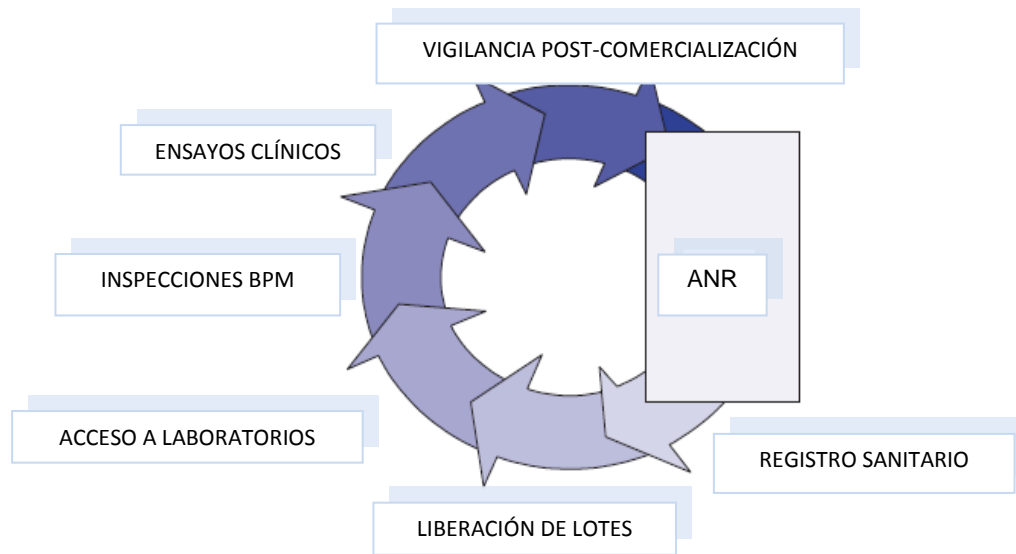
antes de su liberación para comercialización. El cuarto nivel es ejercido por la ANR.

En este sentido, la responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas recae sobre el fabricante ⁽⁷⁾; sin embargo cada gobierno, a través de su ANR debe establecer los procedimientos, leyes o políticas necesarias para asegurar que estos productos y los fabricantes cumplan con los criterios establecidos ⁽⁸⁾.

El objetivo principal de una ANR es asegurar que los medicamentos tengan la calidad, seguridad y eficacia requerida, desde su fabricación hasta su administración en la población, a fin de cumplir con las especificaciones de calidad ofrecidas por el fabricante ⁽⁷⁾.

Según la OMS toda ANR en relación a las vacunas tiene 6 funciones básicas, las cuales tal como se evidencia en la figura 1, conforman un proceso continuo e interrelacionado ^(8, 9).

Figura 1. Funciones principales de una ANR según la OMS



Fuente: Tomado de Modulo de Capacitación. Módulo I. Autoridad Reguladora Nacional. 2007.

1. Registro Sanitario

Se refiere al proceso en que se verifican requisitos relativos a la seguridad, calidad y eficacia que debe demostrar el fabricante (el importador o la persona legalmente autorizada), a fin de obtener el permiso para la comercialización del producto, y por el que está obligado a cumplir con las características aprobadas. En tal sentido el fabricante debe aportar a la ANR lo siguiente:

- Datos administrativos de la persona que realiza el registro y del producto que va a registrar.
- Datos técnicos específicos del productor y su solvencia para elaborar el medicamento.

- Datos técnicos del producto: fisicoquímicos, biológicos y farmacológicos, y toda la información preclínica y clínica que avala la seguridad y eficacia del producto a registrar.

2. Liberación de lotes

Es el proceso a través del cual la ANR, controla cada lote individual de vacuna u otro producto biológico, antes de dar la aprobación para su comercialización en el mercado nacional. Después del otorgamiento del registro sanitario, es necesario que se efectúe el control de la comercialización lote a lote, dado que cada cual puede considerarse único. Esta autorización para la comercialización de cada lote debe basarse, como mínimo, en la evaluación del protocolo resumen del lote, en que se describe en forma detallada el proceso de producción y control de calidad.

3. Acceso a laboratorios

La regulación de las vacunas depende de la capacidad integral de la ANR para supervisar en el sitio de fabricación, el proceso completo de elaboración, desde el inicio de la producción hasta la obtención del producto final. La ANR o laboratorio nacional de control cuenta con personal que posee conocimientos y la experiencia necesarios no solo para la evaluación de autorizaciones de comercialización, sino también para la revisión de datos en ensayos clínicos, evaluación de informes sobre reacciones adversas y asistencia en inspecciones de

(BPM). Es necesario que la ANR cuente con un Laboratorio Nacional de Control (LNC) para verificar periódicamente la calidad del producto.

4. Inspecciones BPM

Para la fabricación de cualquier producto medicinal, se exige una licencia emitida por la ANR, que representa un aval de que las instalaciones y procedimientos se ajustan a las pautas nacionales e internacionales en materia de BPM.

Esta licencia se concede a productores, luego de ser sometidos a una inspección en la que se verifica el cumplimiento. Las inspecciones se realizan antes de la concesión de la licencia y luego de ello, a intervalos periódicos.

5. Autorización de ensayos clínicos

La evaluación de la seguridad y eficacia de las vacunas, debe provenir del desarrollo científico, aplicando un ensayo clínico controlado. Como en otros aspectos de la investigación en vacunas, una vez cumplidos con éxito los estudios preclínicos, pueden iniciarse los estudios en seres humanos.

La ANR puede pertenecer a un país productor o no de vacunas; en cualquier caso debe estar suficientemente preparada para analizar los datos, autorizar el estudio y/o analizar los resultados obtenidos, ya que en el marco de sus competencias, antes de autorizar el uso de una

vacuna, deberá evaluar los datos relativos a seguridad y eficacia. Asimismo, y debido a los requisitos internacionales, la ejecución de los ensayos clínicos puede realizarse en un país no productor de la vacuna, con lo cual la ANR, en cumplimiento de sus funciones, deberá participar también de manera activa en la vigilancia de dichos ensayos.

6. Vigilancia Post-comercialización

Una vez otorgado el Registro Sanitario a un producto, las funciones de vigilancia de una ANR, abarcan las siguientes actividades:

- Inspecciones periódicas para evaluar el cumplimiento de las BPM por los fabricantes y la conformidad con los procesos de fabricación aprobados.
- La supervisión continua de las vacunas, mediante la liberación de lote.
- El monitoreo, revisión y evaluación de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVIS).
- Evaluación del uso de la vacuna.
- Análisis periódico del producto (control de calidad).

Cuando un país es productor de vacunas, la ANR debe realizar todas las funciones de manera integral (tabla 1). En los países donde la adquisición de vacunas se efectúa mediante la compra e importación, pueden no ser tan importantes las inspecciones de BPM y la evaluación de los ensayos clínicos ⁽²⁾.

Tabla 1. Funciones básicas de la ANR, según la procedencia de la vacuna

	Registro	Vigilancia	Liberación de Lotes	Acceso a Laboratorios	Inspección BPM	Autorización Ensayos Clínicos
ONU	X	X				
País no productor	X	X	X	X		
País productor	X	X	X	X	X	X

Fuente: Reglamentación de Vacunas: Desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Ginebra. WHO/V&B/99.10.

En aquellos países donde la adquisición de vacunas se realiza exclusivamente a través de organismos internacionales como los Organismos de las Naciones Unidas (ONU), que distribuyen vacunas que han pasado por el proceso de precalificación de la OMS, se espera que la ANR al menos supervise el cumplimiento de los requisitos del registro de las vacunas y mantenga la farmacovigilancia ⁽²⁾.

Para cumplir eficazmente estas funciones, la ANR requiere de una base legal sólida que permita asegurar que la regulación de las vacunas, está sujeta a un control legislativo y se ajusta a normas específicas bien definidas, según las exigencias propias de cada país y las recomendaciones y/o requisitos establecidos por organismos internacionales considerados de referencia,

como es el caso de la OMS y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ^(6, 7).

En tal sentido, la regulación de las vacunas, en muchas ocasiones se basa en documentos emitidos por la OMS, debido a que ofrecen una orientación a las ANRs y a los fabricantes sobre la producción, el control de calidad y demás asuntos relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de estos productos ⁽⁶⁾.

Estas recomendaciones denominadas "Series de Informes Técnicos", son específicas para cada tipo de vacuna y son elaboradas por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica (ECBS, por sus siglas en inglés); que es una de las comisiones permanentes con mayor trayectoria dentro de la OMS. Dicho comité está conformado por científicos de entes reguladores, fabricantes, universidades y centros de investigación que actúan como expertos a título individual y no, como representantes de sus respectivas instituciones u organizaciones, por lo que sus decisiones y recomendaciones se basan en principios científicos y en consideraciones, a favor de la salud pública ⁽¹⁰⁾.

Al igual que la OMS, el ente regulador de productos biológicos de los Estados Unidos de Norteamérica, representado por el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER, por sus siglas en inglés) de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas

en ingles), elabora guías generales y específicas que le dan las bases para la evaluación de dichos productos, desde la fase inicial de investigación, fabricación y posterior aprobación para su uso en la población de ese país ^(11, 12), de manera de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Lo mismo sucede en Europa, donde el Grupo de Trabajo de Vacunas del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP, por sus siglas en ingles), quien forma parte de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA, por sus siglas en ingles), dicta las normativas sobre asuntos regulatorios relacionados con las vacunas, comercializadas en los países miembros de la Comunidad Europea ⁽¹³⁾.

En los países de Latinoamérica, las ANRs han tomado como referencia las normativas y recomendaciones internacionales, provenientes de organismos reguladores de otros países, como la FDA ⁽¹¹⁾ y la EMA ⁽¹³⁾; así como de otros organismos de referencia como la OMS ⁽⁶⁾, la Farmacopea Norteamericana (USP) ⁽¹⁴⁾, y la Farmacopea Europea (Ph. Eur) ⁽¹⁵⁾, entre otros, a fin de ajustar las normas nacionales para la evaluación de los productos biológicos en cada país.

En Argentina por ejemplo, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), cuenta con la Disposición 705/2005 "Requisitos para la

inscripción de vacunas. Presentación de la documentación técnica. Establecimientos elaboradores. Información Preclínica-Clínica. Formularios”, la cual aplica a los trámites de solicitudes para el registro de vacunas, con el fin de especificar los requisitos científicos y técnicos requeridos para garantizar la calidad, eficacia y seguridad de estos productos ⁽¹⁶⁾.

Por su parte Brasil, cuenta con la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), que promueve la protección de la salud de la población, a través del control sanitario de la producción y comercialización de productos y servicios sujetos a vigilancia sanitaria, incluidos los medicamentos. Entre sus funciones se encuentra el registro de medicamentos, la autorización para el funcionamiento de las empresas farmacéuticas, la regulación de ensayos clínicos, la inspección de los fabricantes y el control de calidad de drogas; llevando a cabo la vigilancia post-comercialización y la regulación de la promoción a los medicamentos. Dichas funciones se encuentran establecidas en el Reglamento de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, según Decreto 3.029 publicado en el año 1.999 ⁽¹⁷⁾.

En el caso de Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), desarrolla las funciones básicas de control de acceso a laboratorios, registro de medicamentos, ensayos clínicos, vigilancia post-comercialización, inspecciones de buenas prácticas,

liberación de lotes y otorgamiento de licencias a establecimientos, contando con un amplio basamento legal ⁽¹⁸⁾; dentro de lo cual, la **Resolución N° 321 de septiembre de 2009**, en donde se aprueba el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano ⁽¹⁹⁾, que contempla al registro de los productos biológicos. Desde el año 2000 adicionalmente, adopta normativas internacionales tomando como base las emitidas por la OMS, la EMEA, el CBER de la FDA y la Conferencia Internacional en Armonización (ICH) a fin de ejercer su acción reguladora sobre la producción y el control de los productos biológicos, tal como lo establece la circular N° 3/2000 "Productos Biológicos. Regulaciones Internacionales Relacionadas con la Producción y Control Adoptadas en Cuba" ⁽²⁰⁾.

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es la encargada de la regulación, control y fomento sanitario de los productos de uso y consumo humano ⁽²¹⁾. Este organismo establece las características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario, según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos ⁽²²⁾, que es el documento legal instituido por la Ley General de Salud en el país; y que establece los métodos generales de análisis y requisitos de calidad.

Además de las regulaciones existentes en los países de latinoamérica, fue creada la Red Panamericana para la

Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), con el fin de desarrollar actividades que promuevan los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica ⁽²³⁾. Está conformada por la Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, el Comité Directivo y los Grupos Técnicos de Trabajo, en tantas áreas según sean definidas como prioridad por la Conferencia y el Secretariado, ejercido por la OPS ⁽²⁴⁾.

Con relación a los Grupos Técnicos de Trabajo de la Red PARF, están constituidos por expertos en diferentes áreas, que han sido identificadas como prioritarias para la armonización farmacéutica. Entre sus principales objetivos se encuentra, la identificación de diferencias entre los países, la implementación de estándares internacionales, la definición de estrategias para la cooperación técnica, el análisis de guías internacionales y la preparación de propuestas armonizadas a ser consideradas por la Conferencia para su implementación en la región ⁽²⁵⁾.

En este sentido, el Grupo de Trabajo de Vacunas ⁽²⁶⁾, publicó a principios del año 2010 el documento "Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario", lo que permitirá que el nivel de información solicitada para el registro sanitario de estos productos sea el mismo en todos los

países miembros, facilitando así este proceso y el acceso a las vacunas en la región ⁽²⁷⁾.

En el caso de la República Bolivariana de Venezuela, es el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la División de Control Nacional de Productos Biológicos, adscrita a la Gerencia Sectorial de Registro y Control, quien ejerce la función de ANR, encargada de la regulación y control de los productos biológicos, incluyendo a las vacunas ^(28, 29).

Además, se cuenta con la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (JRPF), que constituye un ente asesor del Ministerio del Poder Popular para la Salud ⁽³⁾. En este sentido la JRPF publicó el Capítulo XXXVI que contiene los requisitos generales para el registro sanitario de las vacunas ⁽³⁰⁾.

Por otra parte, en el año 2.006 la División de Control Nacional de Productos Biológicos, asume todas las competencias relacionadas con las funciones básicas que deben cumplir las ANR de productos biológicos, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS para países con producción nacional de vacunas y biológicos en general ⁽²⁹⁾.

Entre las funciones reguladoras que realiza ⁽⁴⁾, se encuentran:

- ✓ Evaluación con fines de Registro Sanitario, Renovación y cambio Post-registro de Productos Biológicos.
- ✓ Liberación de todos los lotes de Vacunas y Hemoderivados que se comercializan en el país.
- ✓ Evaluación de Protocolos Clínicos para Productos Biológicos.
- ✓ Programa de Control de Productos Biológicos comercializados.
- ✓ Participación en Inspecciones a Centros Productores para verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio.
- ✓ Evaluación de Productos Biológicos involucrados en accidentes de cadena de frío y desviaciones de calidad.
- ✓ Análisis de Productos Biológicos involucrados en denuncias de reacciones adversas y ESAVIS.

Para dar cumplimiento a las funciones antes mencionadas, la ANR Venezolana cuenta con el siguiente basamento legal, que sustenta la regulación de los productos biológicos ⁽³²⁾:

- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 36.860 del 30 de Diciembre de 1999.
- Ley Orgánica de Salud. Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 36.579 del 11 de Noviembre de 1998.

- Decreto de Creación del Instituto Nacional de Higiene. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 19.700 del 18 de Octubre de 1938.
- Ley del Medicamento. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 3 de Agosto del 2000.
- Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República de Venezuela N° 4.582 del 21 de Mayo de 1993.
- Ley de Ejercicio de la Farmacia. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 16.551 del 7 de Julio de 1928.
- Reforma del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República de Venezuela N° 4.582 del 21 de Mayo de 1993.
- Ley de Inmunizaciones. Gaceta Oficial N° 35.916 del 8 de Marzo de 1996.
- Ley del Sistema Venezolano de la Calidad. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.543 del 07 de Octubre de 2002.
- Ley de Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial Extraordinaria de la República de Venezuela N° 3.002 del 23/08/1982.
- Ley de Colegiación Farmacéutica. Gaceta Oficial Extraordinaria N° 2.146 de la República de Venezuela del 28 de Enero de 1978.
- Código de Deontología Médica, Federación Médica Venezolana, del 20 de marzo de 1985.

- Manual de Normas y Procedimientos de la División de Control Nacional de Productos Biológicos aprobado en diciembre de 2009.
- Normas para el Registro Sanitario, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos del 9 de Diciembre de 2008.
- Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, 5ta revisión de Julio de 1998.
- Normas de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica. Septiembre 2004.
- Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, para la Fabricación de Productos Farmacéuticos. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38.009 del 26 de Agosto del 2004.

Entre estas normativas resalta la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos ⁽³³⁾, la cual establece los lineamientos Nacionales relacionados con la Vigilancia Sanitaria y los aspectos regulatorios específicos para productos biológicos.

Sin embargo la República Bolivariana de Venezuela actualmente no cuenta con normativas nacionales específicas para cada tipo de producto biológico y menos aún, para cada tipo de vacuna; por lo que debe apoyarse en recomendaciones internacionales, a fin de garantizar

un adecuado control de la calidad y seguridad de estos productos.

Por esta razón, se plantea el desarrollo de este trabajo, mediante el cual se pretende dar respuesta a una necesidad latente de la ANR Venezolana; aunque dada la amplitud y diversidad de los productos biológicos únicamente se abarcan las vacunas registradas y comercializadas en el país, así como aquellas que a la fecha, se encuentran en proceso de registro sanitario.

El objetivo del presente trabajo es elaborar una propuesta de norma nacional, que combine los requisitos nacionales e internacionales para control de vacunas, que sirva de base para la vigilancia sanitaria de estos productos.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

General

Proponer una Normativa Farmacéutica para las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela.

Específicos

1. Evaluar las normativas Venezolanas vigentes, para la regulación de productos biológicos, en el área de vacunas específicamente.
2. Evaluar las recomendaciones internacionales vigentes relacionadas con la garantía de la seguridad, calidad y eficacia, específicas para cada una de las vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela.
3. Armonizar los aspectos regulatorios de las vacunas a ser utilizadas en la República Bolivariana de Venezuela, en base a las recomendaciones y/o

requerimientos internacionales establecidos para las vacunas.

4. Elaborar una propuesta de Norma Farmacéutica para las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Diseño de la Investigación

El diseño de investigación que se realizó en este trabajo, según los objetivos establecidos, fue no experimental, de tipo documental; dado que se basa en la búsqueda de información, así como en la revisión, análisis e interpretación fuentes secundarias obtenidas y publicadas por otros investigadores acerca del tema planteado.

Procedimiento de Recolección de Datos

A fin de alcanzar los objetivos planteados en este trabajo, el proceso de recolección de datos se basó en una consulta bibliográfica que abarcó recomendaciones, requerimientos y/o normativas nacionales e internacionales para la regulación de las vacunas.

En primer lugar, se realizó la búsqueda de las normativas nacionales con las que cuenta la ANR de la República Bolivariana de Venezuela, para garantizar la calidad y seguridad de los productos biológicos.

En cuanto a las recomendaciones y/o requisitos emitidos por organismos internacionales de referencia, sólo se consideraron en este trabajo, los establecidos por:

1. La OMS, debido a que sus recomendaciones ofrecen orientación a las ANR de los países miembros de la Naciones Unidas, como es el caso de la República Bolivariana de Venezuela; y adicionalmente la mayoría de los fabricantes de vacunas, tanto nacionales como internacionales, adoptan estas recomendaciones ⁽⁶⁾.
2. La Red PARF/OPS, ya que la República Bolivariana de Venezuela por ser miembro activo de esta red, (centro colaborador de la OPS en el área de productos biológicos y Coordinador de la Red de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas ^(29, 34)) apoya los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica en la Región de las Américas.

Para la búsqueda y consulta de estas recomendaciones internacionales, se visitaron las páginas web correspondientes, haciendo una revisión de los documentos publicados para la regulación de las vacunas.

Procesamiento de Datos

Para lograr la armonización de los aspectos regulatorios, que serían tomados en cuenta en la evaluación de las vacunas en la República Bolivariana de Venezuela, se realizará un análisis comparativo de los requisitos

farmacéuticos exigidos en las normativas nacionales, así como lo descrito en las recomendaciones internacionales consultadas en este trabajo.

Se procederá a verificar la existencia de normativas Venezolanas en materia de productos biológicos, específicamente con respecto a las vacunas y paralelamente se realizará la revisión de las normativas internacionales relacionadas con las vacunas comercializadas en el país. Se analizará detalladamente la información y finalmente se procederá a elaborar la propuesta de norma farmacéutica para vacunas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Asegurar que una vacuna tiene la calidad requerida, es un proceso complejo y requiere de una ANR bien establecida con una legislación apropiada; por tanto, la calidad y seguridad no sólo se asegura a través de ensayos de control al producto final, sino durante todo el proceso de fabricación ⁽⁶⁾.

En la actualidad, la República Bolivariana de Venezuela no cuenta con una normativa que contenga los aspectos regulatorios específicos para las vacunas comercializadas en el país; por el contrario el marco normativo nacional está dirigido a la regulación de los productos biológicos en general, dentro de los cuales se incluyen a las vacunas.

A continuación se presenta una descripción de las normativas nacionales consultadas de acuerdo a su fecha de aprobación, a saber:

- Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos ⁽³⁵⁾.

- Capítulo XXXVI de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos ⁽³⁰⁾.
- Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos ⁽³³⁾.

Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos

Las Normas de la JRPF aprobadas en GO N° 34.989, en fecha 19 de junio de 1992; constituyen la base del Sistema de Registro Nacional de Productos Farmacéuticos. Están conformadas por 14 Capítulos, en los que se establecen las normativas y/o requisitos para evaluar la documentación científica y analítica que sustenta la aprobación de los productos farmacéuticos, para su comercialización en el país ⁽³⁵⁾.

Estas normas contienen en el capítulo II, los aspectos a considerar para la evaluación farmacéutica de los requisitos de registro sanitario.

En el caso de productos biológicos se resaltan los siguientes tópicos ⁽³⁵⁾:

- **Materiales para análisis:** se considera primordial que la solicitud de registro sanitario esté acompañada de un patrón internacional OMS o una preparación de referencia estandarizada, para la evaluación analítica de muestras del producto objeto de registro.
- **Método de elaboración del producto:** los productos obtenidos por bioingeniería deben incluir descripción de: método de obtención, análisis del sistema de

expresión, banco de células huésped, proceso de producción y purificación, así como características físico-químicas y biológicas de la sustancia activa purificada.

- **Fórmula cuali - cuanti:** las unidades de expresión para la sustancia activa deben ser definidas y estar descritas en textos oficiales.
- **Protocolo analítico del producto farmacéutico:** En el caso de ensayos biológicos, debe incluir detalles metodológicos, tales como: dosis, vía de administración, preparación de la muestra y sustrato biológico.
- **Estabilidad:** recaudos de estabilidad para los productos farmacéuticos en proceso de registro sanitario, lo que incluye a los productos biológicos.

Capítulo XXXVI de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos

Este capítulo se dirige específicamente a la regulación de los productos biológicos, haciendo referencia a requisitos generales para el registro sanitario. En este boletín, los productos biológicos son agrupados de la siguiente forma ⁽³⁰⁾:

- **Grupo 1** Vacunas Bacterianas Inactivadas.
- **Grupo 2** Vacunas Bacterianas Vivas Atenuadas.
- **Grupo 3** Vacunas Virales Inactivadas.

- **Grupo 4** Vacunas Virales Atenuadas
- **Grupo 5** Hemoderivados

En este sentido los grupos 1, 2, 3 y 4 hacen referencia a los requisitos generales para el registro de las vacunas de acuerdo a su origen, señalando los aspectos a considerar en cuanto a: cepas utilizadas, proceso de fabricación y método de inactivación ⁽³⁰⁾. Esta información se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Aspectos regulatorios farmacéuticos para las vacunas según el capítulo XXXVI de la JRPF

GRUPO	REQUISITO
<p>1. Vacunas bacterianas inactivadas</p>	<p>De las cepas utilizadas en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cepa recomendada por la OMS: Especificar origen, aislamiento y características inmunogénicas. Además es necesaria la descripción de los métodos y materiales empleados para su mantenimiento, propagación y almacenamiento. • Cepa distinta a la recomendada por la OMS: Especificar origen, características antigénicas, métodos y números de pasajes para lograr la atenuación, mantenimiento y controles. <p>Del proceso de fabricación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción detallada del método y materiales empleados para el crecimiento de la cepa. • Métodos empleados en la validación del proceso. • Datos sobre consistencia de producción. • Declaración de no utilizar sangre de origen humano.

Tabla 2. Aspectos regulatorios farmacéuticos para las vacunas según el capítulo XXXVI de la JRPF (Cont.)

GRUPO	REQUISITO
	<p>Del proceso de inactivación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción detallada del método y agente empleado en el proceso. • Si el método no es el recomendado por la OMS para la vacuna, comprobar que éste no altera la potencia, seguridad y estabilidad del producto. <p>Del proceso de purificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción detallada del método. <p>De los controles de calidad:</p> <p>Métodos de control utilizados en cada etapa de producción (materia prima y producto final) con las especificaciones y resultados analíticos de los ensayos, incluyendo resultados antes y después del proceso de inactivación.</p>

Tabla 2. Aspectos regulatorios farmacéuticos para las vacunas según el capítulo XXXVI de la JRPF (Cont.)

GRUPO	REQUISITO
<p>2. Vacunas bacterianas vivas atenuadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cumplir con lo exigido para las vacunas del grupo 1, exceptuando lo relacionado al proceso de inactivación. • Controles efectuados para detectar posibles reversiones de las cepas utilizadas.
<p>3. Vacunas virales inactivadas</p>	<p>Del sustrato biológico utilizado en la producción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cumplir con la recomendación OMS sobre el uso de animales, cultivos primarios y líneas celulares empleados en la producción. • Certificados de origen, método de obtención, periodo de cuarentena y controles realizados, para animales y cultivos primarios. • Pruebas para detectar agentes contaminantes. • Protocolos de sub-cultivos.

Tabla 2. Aspectos regulatorios farmacéuticos para las vacunas según el capítulo XXXVI de la JRPF (Cont.)

GRUPO	REQUISITO
	<p>Del cultivo del virus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información sobre medios de cultivos empleados, sueros, antibióticos y otros aditivos. <p>De los controles de calidad:</p> <p>Cumplir con lo exigido para las vacunas del grupo 1.</p>
<p>4. Vacunas virales atenuadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cumplir con lo exigido para las vacunas del grupo 1, exceptuando lo relacionado con el proceso de inactivación. • Describir los métodos empleados para el mantenimiento del lote semilla del virus y los controles efectuados para detectar posibles reversiones de la atenuación. <p>De los controles de calidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información detallada sobre las pruebas de neurovirulencia realizadas al producto, especificando las especies animales utilizadas. <p>Cumplir con lo exigido para las vacunas del grupo 1.</p>

Fuente: Elaboración propia con información tomada del Capítulo XXXVI, Boletín N° 27 de la JRPF.

Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos

La Norma de Registro, Liberación de Lote y Control de los Productos Biológicos se encuentra vigente desde diciembre del año 2.008 y tiene como objetivo recopilar los aspectos regulatorios específicos de los medicamentos de origen biológico ⁽³⁶⁾.

Esta Norma está dividida en 16 Títulos, 6 Capítulos, y 96 Artículos que comprenden los aspectos relacionados con ⁽³³⁾:

- Definiciones y clasificación de los productos biológicos.
- Registro sanitario, incluyendo los productos precalificados por la Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud.
- El nombre de los productos, textos de etiqueta, empaque y prospecto.
- Productos biológicos con y sin prescripción facultativa.
- Cambios, modificaciones, y renovación del registro sanitario.
- Comercialización, liberación de lotes y control programado.
- Autorización de ensayos clínicos.
- Buenas Prácticas de Manufactura,
- Farmacovigilancia.
- Importación de productos sin registro sanitario.

- Productos biológicos categoría de servicio.

De acuerdo con el título 1, artículo 1 de este documento, las vacunas se definen como un "Producto biológico compuesto por uno o varios agentes infecciosos o sus derivados, destinado a estimular una respuesta inmunológica activa"; y de acuerdo al punto "e" del mismo artículo se les clasifica en ⁽³³⁾:

- **Vacuna monovalente:** Es aquella que contiene un sólo elemento antigénico.
- **Vacuna polivalente:** Contienen distintos tipos de una especie antigénica.
- **Vacuna combinada:** es una asociación de varios elementos antigénicos, que pueden ser obtenidos por diferentes tecnologías.
- **Vacuna recombinante:** Obtenida por tecnología del ADN recombinante.
- **Vacuna sintética:** Aquella cuyo Antígeno fue obtenido por síntesis química.
- **Otros:** Cualquier otra vacuna que no pueda ser clasificada en ninguno de los grupos anteriores.

En cuanto a las condiciones de registro sanitario, los artículos 8 y 9, establecen que los requisitos exigidos dependen del tipo de producto biológico, respectivamente especificados en los formularios e instructivos vigentes ⁽³³⁾.

En el caso de las vacunas el formulario está conformado por 4 partes que comprenden: la información general, los aspectos legales, los aspectos químico-farmacéuticos y los aspectos preclínico-clínicos; que deben ser cubiertos en una solicitud de registro sanitario para vacunas. Este formulario está acompañado de un instructivo de llenado que detalla los pasos a seguir y los requisitos a remitir en la solicitud ⁽³⁷⁾.

Con relación a los aspectos químico-farmacéuticos, se incluyen los requisitos relacionados con el proceso de manufactura y control del producto, desde la materia prima, incluyendo los sustratos biológicos y excipientes, hasta el producto final. Esta información se muestra en la tabla 3 ⁽³⁷⁾.

Tabla 3. Aspectos Químico-Farmacéuticos para la solicitud de Registro Sanitario de Vacunas, según la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos.

ASPECTO RELACIONADO CON:	REQUISITO
El envase de comercialización	<ul style="list-style-type: none"> • Presentación comercial, • Características del envase de comercialización, • Textos etiqueta, empaque y prospecto. • Materiales para análisis y Certificados analíticos: muestras, patrones, reactivos y antisueros.
El o los Principios Activos	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción del principio activo; Fórmula cuali-cuantitativa. • Declaración de sustancias de origen animal y/o humano empleadas y origen. • Caracterización, especificaciones y controles de calidad de las fuentes utilizadas, Archivo Maestro del antígeno. • Evaluación de agentes patógenos y/o adventicios de cada una de las fuentes. • Purificación. • Descripción y validación de la

Tabla 3. Aspectos Químico-Farmacéuticos para la solicitud de Registro Sanitario de Vacunas, según la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos (Cont.).

ASPECTO RELACIONADO CON:	REQUISITO
	<ul style="list-style-type: none"> • inactivación, atenuación o detoxificación. • Proceso de estabilización. • Proceso de conjugación o modificación. • Controles en proceso. • Caracterización, métodos analíticos y especificaciones. • Perfil de impurezas. • Consistencia en la producción. • Reprocesamiento. <p>Estabilidad.</p>
El producto final	<ul style="list-style-type: none"> • Datos del organismo responsable de la evaluación. • Descripción de la clave del lote. • Fórmula maestra y cuali-cuantitativa (fórmula maestra y fórmula por dosis). • Método de producción. • Perfil de impurezas.

Tabla 3. Aspectos Químico-Farmacéuticos para la solicitud de Registro Sanitario de Vacunas, según la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos (Cont.).

ASPECTO RELACIONADO CON:	REQUISITO
	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos analíticos y especificaciones. • Consistencia de producción. • Estabilidad del producto final.

Fuente: Elaboración propia con información tomada del Formulario e instructivo de Solicitud para el Registro Sanitario de Vacunas.

En el caso de los aspectos relacionados con el o los principios activos, los requisitos solicitados dependen del origen o del método de manufactura de cada vacuna ⁽³⁷⁾; por lo que la conformación del Archivo Maestro del Antígeno depende del tipo de vacuna sometida a registro sanitario. Estos requisitos aplican para cada antígeno, en caso de tratarse de una vacuna combinada o polivalente.

En cuanto a las normativas y/o recomendaciones internacionales, a fin de garantizar la adecuada vigilancia sanitaria de los productos biológicos, organismos de referencia internacional como la OMS y la OPS, han venido trabajando en el fortalecimiento de las ANRs de manera de asegurar la calidad de las vacunas que ingresan a cada país ⁽³⁸⁾. Dichas recomendaciones están expresadas en:

- Las Series de Informes Técnicos (TRS, por sus siglas en ingles) de la OMS ⁽¹⁰⁾.
- Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario de la Red PARF/OPS ⁽²⁷⁾.

Series de Informes Técnicos de la OMS

Estos documentos proporcionan información actualizada sobre la adopción de directrices y recomendaciones de la OMS para los productos biológicos; en el caso de las vacunas, dictan pautas relacionadas con buenas prácticas

de manufactura, métodos de producción, controles de calidad, estabilidad ⁽³⁹⁾, uso de sustratos adecuados ⁽⁴⁰⁾, uso de preservativos ⁽⁴¹⁾, entre otros.

De manera general estos documentos también proveen información sobre la epidemiología de la enfermedad para la cual se usa la vacuna, el origen del antígeno y de las cepas recomendadas, la fabricación y recomendaciones a las ANRs sobre el contenido los certificados de liberación y la liberación de lotes. La estructura de estos documentos incluye:

- **Introducción**, epidemiología y agente causal de la enfermedad.
- **Consideraciones generales**, en donde se mencionan las cepas recomendadas por la OMS para la fabricación de la vacuna.
- **Parte A. Requisitos para la fabricación**, en donde se incluye información sobre:
 - Nombre internacional y nombre propuesto.
 - Descripción de la presentación.
 - Material de referencia internacional.
 - Glosario de términos.
 - Recomendaciones generales para la fabricación.
 - Controles en la producción.
 - Controles en los materiales de partida.
 - Precauciones en la producción.
 - Controles en la cosecha.
 - Controles en el granel purificado.

- Controles en el granel final.
- Llenado y envasado.
- Controles en el producto final.
- Registros.
- Muestras.
- Rotulado.
- Distribución y transporte.
- Estudios de estabilidad.
- Almacenamiento.
- Periodo de validez.
- **Parte B. Recomendaciones para las ANRs**, en cuanto a la aprobación de los lotes:
 - Liberación y aprobación.
- **Anexos:**
 - Modelo de Protocolo Resumen de Producción y Control.
 - Modelo de certificado de liberación.

Para la mayoría de las vacunas que se comercializan o que actualmente están en proceso de registro sanitario en la República Bolivariana de Venezuela, la OMS ya ha elaborado las recomendaciones que sirven de apoyo para la evaluación por parte de la ANR, tal y como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. TRS de la OMS aplicables a las vacunas registradas o en proceso de Registro Sanitario en la República Bolivariana de Venezuela.

VACUNA	TRS
BCG	Requirements for dried BCG Vaccine ⁽⁴²⁾ .
Difteria, tétano y pertussis (DPT)	Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines ⁽⁴³⁾ .
Fiebre amarilla	Requirements for yellow fever vaccine ⁽⁴⁴⁾ .
Fiebre Tifoidea	Requirements for Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine ⁽⁴⁵⁾ .
<i>Haemophilus influenzae</i>	Recommendations for the Production and Control of <i>Haemophilus influenzae</i> type b Conjugate Vaccines ⁽⁴⁶⁾ .
Hepatitis A	Requirements for Hepatitis A Vaccine (Inactivated) ⁽⁴⁷⁾ .
Hepatitis B	Requirements for Hepatitis B Vaccines Made by Recombinant DNA Techniques ⁽⁴⁸⁾ .
Herpes zoster	No existe Serie de Informe Técnico.
Influenza	Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccine (Inactivated) ⁽⁴⁹⁾ .

Tabla 4. TRS de la OMS aplicables a las vacunas registradas o en proceso de Registro Sanitario en la República Bolivariana de Venezuela (Cont.).

VACUNA	TRS
Meningococo	Requirements for Meningococcal Polysaccharide Vaccine ⁽⁵⁰⁾ ; y Recommendations for the Production and Control of Meningococcal Group C Conjugate Vaccines ⁽⁵¹⁾ .
Neumococo	Recommendations for the production and control of Pneumococcal conjugate vaccines ⁽⁵²⁾ .
Pertussis Acelular	Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines ⁽⁵³⁾ .
Pertussis célula completa	Recommendations for whole cell pertussis Vaccine ⁽⁵⁴⁾ .
Poliomielitis	Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Oral (addendum 2000) ⁽⁵⁵⁾ ; y Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Vaccine (inactivated) ⁽⁵⁶⁾ .

Tabla 4. TRS de la OMS aplicables a las vacunas registradas o en proceso de Registro Sanitario en la República Bolivariana de Venezuela (Cont.).

VACUNA	TRS
Rabia	Requirements for Rabies Vaccines for Human Use ⁽⁵⁷⁾ ; y Recommendations for inactivated Rabies Vaccine for Human Use Produced in Cell Substrates and Embryonated Eggs ⁽⁵⁸⁾ .
Rotavirus	Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Rotavirus Vaccines (Oral) ⁽⁵⁹⁾ .
Sarampión, Rubeola y Parotiditis	Requirements for Measles, Mumps and Rubella Vaccines and Combined Vaccine (Live) ⁽⁶⁰⁾ .
Varicela	Requirements for Varicella Vaccine (Live) ⁽⁶¹⁾ .
Virus de papiloma humano (VPH)	Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccines ⁽⁶²⁾ .

Fuente: Elaboración propia con información tomada de las Series de Informes Técnicos de la OMS.

Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario de la Red PARF/OPS

Publicado a principios del año 2010, este documento fue elaborado con el fin de promover los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica ⁽²³⁾, de manera que el nivel de información solicitada para el registro sanitario de las vacunas sea el mismo en todos los países miembros de la Red PARF, facilitando así este proceso y el acceso a las vacunas en la región ⁽²⁷⁾.

Este documento consta de cinco 5 módulos, siguiendo las pautas establecidas por el Documento Técnico Común (CTD) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), habiendo sido adaptados al registro sanitario de vacunas. La información se encuentra agrupada de la siguiente manera ⁽²⁷⁾:

- **Módulo 1. Información Administrativa - Legal**, la cual depende de la legislación de cada país. Entre los requisitos se encuentran: el formulario de solicitud, características del producto, etiquetado y prospecto, listado de países donde ha sido previamente registrada la vacuna, información de los expertos y evaluación del riesgo para el medio ambiente.
- **Módulo 2. Resúmenes**, donde se expone de manera global la calidad y la parte no clínica y clínica de la vacuna.

- **Módulo 3. Información de Calidad (Química, Farmacéutica y Biológica),** corresponde a los requisitos de calidad del o los principios activos y producto terminado.
- **Módulo 4. Informes No Clínicos,** que se refiere a los estudios preclínicos y deben cumplir con los lineamientos de la OMS.
- **Módulo 5. Informes de Estudios Clínicos,** donde se incluyen los estudios necesarios para comprobar la eficacia y seguridad de la vacuna.

Dado el objetivo de este trabajo, se destaca el módulo 3, en el que se incluyen los requisitos químicos, farmacéuticos y biológicos correspondientes a: el proceso de desarrollo de la vacuna, el proceso de fabricación, certificados analíticos, caracterización y propiedades, control de calidad, especificaciones y estabilidad de cada uno de los principios activos y producto terminado, como se indica en la tabla 5 ⁽²⁷⁾.

Tabla 5. Aspectos de calidad según la Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas de la Red PARF.

ASPECTO RELACIONADO CON:	REQUISITO
<p style="text-align: center;">Principio(s) Activo(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Información general, materiales de partida y materias primas. • Proceso de fabricación. • Caracterización del principio activo. • Controles de calidad. • Estándares o materiales de referencia. • Sistema envase cierre. • Estabilidad. • Consistencia de producción.
<p style="text-align: center;">Producto Terminado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción y composición. • Desarrollo farmacéutico. • Manufactura. • Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes. • Controles de calidad. • Estándares o materiales de referencia. • Sistema envase cierre.

Tabla 5. Aspectos de calidad según la Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas de la Red PARF (Cont.).

ASPECTO RELACIONADO CON:	REQUISITO
Apéndices	<ul style="list-style-type: none"> • Equipos e instalaciones. • Evaluación de la seguridad a agentes adventicios.

Fuente: Elaboración propia con información tomada del Módulo 3. Información de Calidad (Química, Farmacéutica y Biológica) de la Guía de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario de la Red PARF.

De acuerdo con esta evaluación se observa que la República Bolivariana de Venezuela cuenta con dos documentos fundamentales en los que se establecen los lineamientos básicos que deben cumplir los productos biológicos y entre ellos las vacunas para ser registrados y comercializados en el país. Sin embargo estos documentos, si bien hacen mención de los requisitos farmacéuticos a evaluar en una solicitud de registro sanitario, no contienen información referencial que permita la evaluación de dichos requisitos; la cual si está contenida en recomendaciones internacionales.

Es por ello que se elabora una propuesta de norma en la que no sólo se mencionan los requisitos farmacéuticos de una solicitud de registro sanitario y vigilancia post-comercialización para vacunas, sino que además se provee información esencial que permita la evaluación objetiva de los mismos, la cual se presenta en el anexo A-1.

Esta propuesta de norma fue estructurada en 7 "Títulos" y 14 "Capítulos a saber:

- I. De las definiciones y clasificaciones.
- II. De los materiales de partida.
- III. Del proceso de fabricación.
 - Capítulo I. Del proceso de atenuación de la cepa.
 - Capítulo II. Del proceso de inactivación/detoxificación de la cepa.
 - Capítulo III. Del proceso de purificación.
- IV. De los métodos de manufactura.
 - Capítulo IV. De los materiales de partida.

- Capítulo V. Del proceso de fabricación.
- Capítulo VI. Del control de calidad del principio activo.
- Capítulo VII. Del control de calidad del producto final.
- V. De las sustancias empleadas en la formulación del producto terminado.
 - Capítulo VIII. De los adyuvantes.
 - Capítulo IX. De los preservativos.
 - Capítulos X. De los estabilizantes.
- VI. De los estudios de estabilidad.
- VII. De las vacunas según su tipo y origen.
 - Capítulo XI. De las vacunas atenuadas.
 - Capítulo XII. De las vacunas inactivadas.
 - Capítulo XIII. De las vacunas fraccionadas.
 - Capítulo XIV. De las vacunas recombinantes.
 - Capítulo XV. De las vacunas sintéticas.
 - Capítulo XVI. De las vacunas combinadas.

De la revisión y análisis realizado, adicionalmente se estableció la clasificación de las vacunas. Esta clasificación se realizó tomando en cuenta únicamente las vacunas aprobadas para su comercialización en la República Bolivariana de Venezuela, así como aquellas que para el momento de elaboración del presente trabajo se encontraban en proceso de registro sanitario; sirviendo de base para la elaboración de la propuesta de norma, en función del origen y del método de manufactura empleado para su obtención ⁽⁵⁾; tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela según el origen y método de manufactura.

ORIGEN	MÉTODO DE MANUFACTURA	Vacunas
Vacunas Virales	Atenuadas	Polio oral Sarampión Rubeola Parotiditis Varicela Fiebre Amarilla Rotavirus Herpes zoster
	Inactivadas	Polio parenteral Rabia Hepatitis A
	Fraccionadas	Gripe
	Recombinante	Hepatitis B Virus Papiloma Humano
Vacunas Bacterianas	Atenuadas	BCG
	Inactivadas	Pertussis de células enteras Pertussis acelular Toxoide Tetánico Toxoide Diftérico Fiebre Tifoidea
	Fraccionadas (Polisacáridos)	Meningococo Neumococo

Tabla 6. Clasificación de las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela según el origen y método de manufactura (Cont.).

ORIGEN	MÉTODO DE MANUFACTURA	Vacunas
	Sintéticas	<i>H. influenzae</i> tipo B
Combinadas	Subtipo del mismo agente	<ul style="list-style-type: none"> • Meningococo A+C, B+C, A,C,Y e W-135 • Neumococo 23, 13, 10, 7 valente
	Diferentes agentes	<p>DPT</p> <p>DPTHB + Hib + IPV</p> <p>Sarampión, Rubeola y parotiditis</p> <p>VHA + Fiebre Tifoidea</p>

Fuente: Elaboración propia con información tomada de Ponencia presentada por la Dra. María T. Ibarz en el XII Curso Internacional de Registro y Control de Medicamentos, Caracas (2008).

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Esta Propuesta de Norma Farmacéutica para las Vacunas, establece los lineamientos relacionados con los aspectos regulatorios más importantes en materia de control de calidad de las vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela.

De esta manera, se fortalece la ANR Venezolana al contar con una norma específica para la regulación y control de este tipo de producto biológico, aplicable tanto a la evaluación de solicitudes de Registro Sanitario como a la vigilancia sanitaria post-comercialización.

Esta Propuesta de Norma considera la definición y clasificación de las vacunas que actualmente se comercializan o que se encuentran en proceso de registro sanitario en el país; la definición y clasificación de los materiales de partida, de los métodos utilizados en los procesos de atenuación, inactivación/detoxificación y purificación; métodos de manufactura y controles de calidad según el tipo de vacuna. La definición de las

sustancias utilizadas en la formulación, como adyuvantes, preservativos y estabilizantes, así como los aspectos a considerar en los estudios de estabilidad realizados a las vacunas.

Recomendaciones:

- Revisar y discutir la presente propuesta de Norma Farmacéutica para las Vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela, para su adopción con el fin de fortalecer la vigilancia sanitaria de las vacunas en el país.

- Elaborar las Normas Clínicas para las vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela, a fin de complementar la propuesta de norma elaborada en este trabajo.

- Elaborar las Normas Farmacéuticas para los Productos Hemoderivados y Afines y para los Productos Biológicos Terapéuticos de manera de fortalecer las funciones reguladoras de la ANR de la República Bolivariana de Venezuela, en cuanto al control de los Productos Biológicos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Biologicals [Internet]. Ginebra: Areas of work; [citado 25 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/areas/en/>
2. Organización Mundial de la Salud. Reglamentación de Vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Ginebra. WHO/V&B/99.10. 1999. 6-18.
3. Ley de Medicamentos. (G.O. N° 37.006). (03 de agosto de 2000).
4. World Health Organization. Annex 1: Good Manufacturing practices for biological products. Geneva: WHO; 1992. Technical Report Series: 822.
5. Ibarz, María T. (2008). Registro y Control de los Productos Biológicos. Ponencia presentada en el XII Curso Internacional de Registro y Control de Medicamentos, Caracas.
6. Ibarz, María T. Vigilancia Sanitaria de las Vacunas. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2000. 63(3): 56-61.

7. World Health Organization. Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities. Vaccines and Biologicals. WHO/V&B/99.10.
8. World Health Organization. National Regulatory Authorities [Internet]. Ginebra: Immunization standards; [citado 12 de abril de 2010]. Disponible en:
http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/role/en/index.html/
9. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación Segura: Modulo de Capacitación. Módulo I. Autoridad Regulatoria Nacional. 2007 (1).
10. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. [Internet]. Ginebra: Biologicals home; [citado 12 abril de 2010]. Disponible en:
http://www.who.int/biologicals/expert_committee/en/
11. Food and Drug Administration. [Internet]. Maryland: FDA/CBER; [citado 11 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/vaccines.htm>
12. Food and Drug Administration. [Internet]. Maryland: FDA/CBER; [citado 11 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/vaccine/vacappr.htm>

13. European Medicines Agency. [Internet]. London: EMEA COMMITTEES; [citado 15 de abril de 2010]. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP.html>
14. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Capítulos Generales: 2009; USP 32/NF27.
15. European Pharmacopoeia. Vaccines. 2008; 6 (1); 755-961.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Anexo 1: Requisitos para la inscripción de vacunas. Argentina: ANMAT; 2005. Disposición ANMAT 705/2005.
17. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Anexo 1: Reglamento de la agencia nacional de vigilancia sanitaria. Brasilia: ANVISA; 1999. Decreto 3.029.
18. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. [Internet]. La Habana: Principal; [citado 12 de abril de 2010]. Disponible en:
<http://www.cecmecmed.sld.cu/>
19. Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano. Regulación N° 321. 2009. La Habana:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.

20. Productos Biológicos. Regulaciones Internacionales Relacionadas con la Producción y Control Adoptadas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000. Circular N° 3/2000.
21. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. [Internet]. México. Registro sanitario de fármacos y medicamentos; [citado 15 de abril de 2.010]. Disponible en: http://201.147.97.103/wb/cfp/medicamentos_alopaticos
22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Octava Edición. [Citado 15 de abril de 2010]. Disponible en: http://201.147.97.103/work/sites/cfp/resources/LocalContent/475/3/caract_medicam_Registro.pdf
23. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington: Medicamentos Esenciales y Biológicos/ Calidad y Regulación.; [citado 04 de mayo de 2010]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=1267&Itemid=1179
24. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington: Medicamentos Esenciales y Biológicos/ Calidad y Regulación. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica;

[citado 04 de abril de 2010]. Disponible en:
http://new.paho.org/hq/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1054

25. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington: Medicamentos Esenciales y Biológicos/ Calidad y Regulación. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica/ Grupos de Trabajo Técnico; [citado 04 de abril de 2010]. Disponible en:
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&ask=view&id=1054&Itemid=513&limit=1&limitstart=1

26. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington: Medicamentos Esenciales y Biológicos/ Calidad y Regulación. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica/ Grupos de Trabajo en Vacunas; [citado 04 de abril de 2010]. Disponible en:
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&ask=view&id=1626&Itemid=513

27. Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Organización Panamericana de la Salud. Washington, 2010.

28. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". [Internet]. Caracas: Registro y Control; [citado 26 de abril de 2.009]. Disponible en: <http://www.inhrr.gob.ve/index.html>
29. Ibarz, María T., "et al". Evolución Histórica y Logros de la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 2008; 39 (1): 17-36.
30. Capítulo XXXVI de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos: 325-337.
31. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". [Internet]. Caracas: Junta Revisora; [citado 10 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/jr/junta_revisora.html
32. Manual de Normas y Procedimientos de la División de Control Nacional de Productos Biológicos. M-RCPB-001: (Sesión N° 30/2009). (24 de noviembre de 2009). Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
33. Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos. N-PERC-001: (Sesión N° 36/2008). (09 de diciembre de 2008). Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

34. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington: Medicamentos Esenciales y Biológicos/ Calidad y Regulación. Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas (RRLNCCV); [citado 15 de abril de 2010]. Disponible en:
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1032&Itemid=467
35. Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos de los Productos Biológicos. 5^{Ta} Revisión. Julio 1998. Caracas. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
36. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". [Internet]. Caracas: Registro y Control/ Productos Biológicos y Materiales Médicos de Origen Biológico: Norma y Boletines; [citado 26 de abril de 2010]. Disponible en:
<http://mail.inhrr.gov.ve:7474/pb/index.php>
37. Solicitud para el Registro Sanitario de Vacunas. Formulario e instructivo. 2009; F-RCPB-017; 5-8.
38. Ibarz, María T. Puntos a considerar en la evaluación y control de calidad de los productos biológicos. Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 1997; 28: 40-47.

39. World Health Organization. Guidelines on Stability Evaluation of Vaccines. WHO/BS/06.2049. Geneva. 2006.
40. World Health Organization. Annex 1. Requirements for the use of animal cells as *in vitro* Substrates for the production of biologicals: WHO; 1998. Technical Report Series N° 878.
41. World Health Organization. Annex 4. Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replace of thiomersal in vaccines: WHO; 2004. Technical Report Series N° 926.
42. World Health Organization. Annex 12. Requirements for dried BCG Vaccine: WHO; 1988. Technical Report Series N° 771.
43. World Health Organization. Annex 2: Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines: WHO; 1990. Technical Report Series N° 800.
44. World Health Organization. Annex 2: Requirements for yellow fever vaccine (Live): WHO; 1998. Technical Report Series N° 872.
45. World Health Organization. Annex 1: Requirements for Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine; Adopted 1992: WHO; 1992. Technical Report Series N° 840.

46. World Health Organization. Annex 1: Recommendations for the Production and Control of *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccines: WHO; 2000. Technical Report Series N° 897.
47. World Health Organization. Annex 2: Requirements for Hepatitis A Vaccine (Inactivated): WHO; 1995. Technical Report Series N° 858.
48. World Health Organization. Annex 2: Requeriments for Hepatitis B Vaccines made by Recombinant DNA Techniques. Geneva: WHO; 1988. Technical Report Series: 786.
49. World Health Organization. Annex 3: Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccine (Inactivated): WHO; 2005. Technical Report Series N° 927.
50. World Health Organization. Annex 6: Requirements for Meningococcal Polysaccharide vaccine: WHO; 1980. Technical Report Series N° 658.
51. World Health Organization. Annex 2: Recommendations for the Production and Control of Meningococcal Group C Conjugate Vaccines: WHO; 2004. Technical Report Series N° 924.

52. World Health Organization. Annex 2: Recommendations for the production and control of Pneumococcal conjugate vaccines: WHO; 2005. Technical Report Series N° 927.
53. World Health Organization. Annex 2: Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines: WHO; 1998. Technical Report Series N° 878.
54. World Health Organization. Annex 6: Recommendations for whole cell pertussis vaccine: WHO; 2007. Technical Report Series No 941.
55. World Health Organization. Annex 1: Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Oral (addendum 2000): WHO; 2002. Technical Report Series N° 910.
56. World Health Organization. Annex 2: Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Vaccine (inactivated): WHO; 2002. Technical Report Series N° 910.
57. World Health Organization. Annex 2: Requirements for Rabies Vaccines for Human Use: WHO; 1994. Technical Report Series N° 840.

58. World Health Organization. Annex 2: Recommendations for inactivated Rabies Vaccine for Human Use Produced in Cell Substrates and Embryonated Eggs: WHO; 2007. Technical Report Series N° 941.
59. World Health Organization. Annex 3: Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Rotavirus Vaccines (Oral): WHO; 2007. Technical Report Series N° 941.
60. World Health Organization. Annex 3: Requirements for Measles, Mumps and Rubella Vaccines and Combined Vaccine (Live): WHO; 1994. Technical Report Series N° 840.
61. World Health Organization. Annex 1: Requirements for Varicella Vaccine (Live): WHO; 1994. Technical Report Series N° 848.
62. World Health Organization. Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccines. WHO/BS/06.2050. Geneva 23-27/10/2006.

ANEXOS

**ANEXO A-1. PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA
PARA LAS VACUNAS COMERCIALIZADAS EN
VENEZUELA**

**PROPUESTA DE NORMA FARMACÉUTICA PARA LAS VACUNAS
COMERCIALIZADAS EN LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE
VENEZUELA**

OBJETIVO

El objetivo de la presente propuesta de norma es establecer los lineamientos relacionados con los aspectos regulatorios técnico-científicos y analíticos más relevantes en materia de control de calidad, para la evaluación de solicitudes de Registro Sanitario y vigilancia sanitaria post-comercialización, de las vacunas comercializadas en la República Bolivariana de Venezuela.

ALCANCE

Este documento aplica para la evaluación de solicitudes de registro sanitario y vigilancia post-comercialización de todas las vacunas de uso humano que se encuentran aprobadas y/o en proceso de registro sanitario, para su comercialización en la República Bolivariana de Venezuela.

TÍTULO I

DE LAS DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

A los fines de la presente norma, se establecen las siguientes definiciones:

1. **Vacuna:** Producto biológico compuesto por uno o varios agentes infecciosos o sus derivados, destinado a estimular una respuesta inmunológica activa.

2. **Clasificación de las vacunas:** Las vacunas se clasifican de acuerdo a su origen en virales, bacterianas y combinadas; y según el método de manufactura empleado para su fabricación en atenuadas, inactivadas, fraccionadas, recombinantes y sintéticas.

3. **Vacuna viral:** es aquella en donde el agente infeccioso es un virus. Las vacunas virales pueden estar compuestas por:
 - Virus enteros. Ejemplo: Vacuna de la Rabia.
 - Fracciones de la partícula viral denominada virión. Ejemplo: Vacuna de la Influenza fraccionada.
 - Un elemento antigénico. Ejemplo Vacuna de Sarampión.
 - Asociación de varios elementos antigénicos. Ejemplo: Vacuna de Sarampión, Rubeola y Parotiditis.

4. Vacuna bacteriana: es aquella elaborada a partir de una bacteria. Las vacunas bacterianas pueden estar compuestas por:

- Células completas. Ejemplo: Vacuna contra la BCG.
- Fracciones bacterianas. Ejemplo: Vacuna de pertussis Acelular.
- Polisacáridos de bacterias encapsuladas. Ejemplo: Vacuna de Neumococo de 23 serotipos.
- Secreciones de la célula bacteriana. Ejemplo: Toxoides Tetánicos y Diftéricos.
- Asociación de varios elementos antigénicos. Ejemplo: Vacuna de Meningococo B y C.

5. Vacuna combinada: es una asociación de varios elementos antigénicos, que pueden ser obtenidos por diferentes tecnologías. Las vacunas combinadas pueden estar compuestas por subtipos del mismo agente como por ejemplo la Vacuna contra el Meningococo B + C, o compuestas por diferentes agentes infecciosos, como por ejemplo la vacuna pentavalente contra difteria, tétanos, pertussis, polio y hepatitis B recombinante.

6. Vacuna atenuada: aquella compuesta por virus o bacterias, que incluyen en su método de manufactura el proceso de atenuación. Es decir, estos microorganismos son debilitados de manera tal que pierden su virulencia, pero aún son capaces de reproducirse en el ser humano, generando inmunidad, pero sin tener

capacidad para producir la enfermedad. Ejemplo: Vacuna de Sarampión, Vacuna BCG.

7. Vacuna inactivada: es aquella compuesta por bacterias o virus o fracciones de los mismos, inactivados y/o detoxificados mediante diversos procesos que causan la muerte absoluta del microorganismo que compone la vacuna, perdiendo irreversiblemente su capacidad de reproducirse, pero manteniendo su capacidad inmunogénica. Ejemplo: Vacuna de Pertussis de célula completa.

8. Vacuna fraccionada: es aquella compuesta por las subunidades de los antígenos inmunizantes. Entre estas vacunas se encuentran:

- Fracciones virales: fraccionamiento con disolventes orgánicos o purificación con detergentes. Ejemplo: Vacuna de Influenza Fraccionada.
- Fracciones bacterianas: fraccionamiento con disolventes orgánicos o purificación con detergentes. Ejemplo: Vacuna de pertussis acelular.
- Polisacáridos capsulares: purificación de polisacáridos de bacterias encapsulados. Ejemplo: Neumococo.
- Polisacáridos capsulares conjugados con proteínas: purificación de polisacáridos de bacterias encapsuladas, conjugados a proteínas antigénicas.

Ejemplo: Neumococo, Meningococo, *H. influenzae*, tipo B.

9. Vacuna recombinante: aquella obtenida por tecnología del ADN recombinante. Su elaboración se realiza a partir de la clonación de genes codificados para una proteína antigénica específica en una célula huésped recombinante. Se requiere la identificación previa del gen, su inserción en un vector (plásmido o célula viva) e introducción del complejo gen-vector en la célula huésped. Posteriormente, la proteína expresada en esta célula se extrae y se purifica. Ejemplo: Hepatitis B, VPH.

10. Vacuna sintética: es aquella cuyo antígeno es obtenido por síntesis química. Ejemplo: Vacuna de *H. influenzae*, tipo B.

11. Atenuación: proceso en el que los microorganismos son debilitados causando la pérdida de su virulencia.

12. Antígeno: molécula que es reconocida por el sistema inmune y desencadena una respuesta, ya sea de generación de anticuerpos o respuesta inmune celular.

13. Detoxificación: proceso en el que se logra la pérdida de la toxicidad de los microorganismos causando la muerte absoluta de los mismos.

- 14. Estabilidad de vacuna:** La estabilidad es la capacidad de una vacuna para conservar sus propiedades químicas, físicas, propiedades microbiológicas y biológicas dentro de los límites especificados en toda su vida útil.
- 15. Purificación:** proceso en el que son removidas y eliminadas las impurezas de diferentes orígenes
- 16. Proteína transportadora:** es una proteína, usada principalmente en las vacunas conjugadas, a la cual se une el antígeno de polisacárido con el fin de mejorar la magnitud y modificar el tipo de la respuesta inmunitaria.

TÍTULO II

DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no, de los cuales se deriva el principio activo de la vacuna. Los materiales de partida de las vacunas son las cepas, los cultivos celulares y los medios de cultivos.

1. **Cepas:** las cepas utilizadas en la fabricación de las vacunas deben estar conformes a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud u otro organismo internacional considerado de referencia, así como lo aprobado por la Autoridad Nacional Reguladora. La(s) cepa(s) es considerada el principio activo(s) de la vacuna.

2. **Cultivos Celulares:** constituyen el método más usado para el cultivo de microorganismos. La elección del sustrato celular para la producción de una vacuna depende de varios factores, siendo el más importante la habilidad del microorganismo para multiplicarse en dicho cultivo.

Tipos de sustratos de celulares:

- a. **Sustratos de células primarias:** Los cultivos de células primarias de diferentes fuentes como los

procedentes de embriones de pollo, riñón de mono, conejos y hámster se han utilizado para la producción de vacunas virales atenuadas e inactivadas, como la vacuna de polio oral y parenteral, el sarampión, la rubéola y la parotiditis.

b. Sustratos de células diploides: Las líneas de células diploides de origen humano (WI-38, MRC-5) o de mono (FRhL-2), tienen capacidad finita para la propagación en serie, no son cancerígenas y tienen baja frecuencia de anomalías cromosómicas que son esperadas en el tiempo.

c. Sustratos de líneas celulares continuas: Las líneas celulares continuas tienen el potencial para una vida infinita y han sido obtenidos por los siguientes métodos: a) subcultivos en serie de un cultivo de células primarias, tales como HeLa o células Namalva, b) transformación de una célula normal por un virus oncogénico, por ejemplo, el linfocito B transformado por el virus de Epstein-Barr, c) subcultivos en serie de una población normal de células generadoras de una población de células nuevas, o d) la fusión entre una célula de mieloma y un linfocito B productoras de anticuerpos. Las líneas celulares obtenidas de animales diferentes y cultivadas *in vitro* como las células de riñón de mono verde africano (Vero), células de

riñón de hámster lactante (BHK21) y las células de ovario de hámster chino (CHO), se establecieron en este modo.

3. Medios de Cultivo: sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo de la vacuna, pero de la cual no deriva directamente el principio activo. Generalmente las toxinas bacterianas no se producen en grandes cantidades en medios sintéticos, por lo que es necesario añadir una fuente de proteínas como la carne, la caseína o en su defecto la soya. La carne se digiere con papaína o tripsina y la caseína se digiere con ácido o tripsina. Este medio debe ser suplementado con varios aminoácidos y vitaminas por lo que se añade extracto de levadura. La fuente de carbono es glucosa, aunque también se puede utilizar sacarosa y maltosa.

TÍTULO III

DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

CAPÍTULO I

DE LA ATENUACIÓN DE LA CEPA

El proceso de atenuación de la cepa empleada en la producción de la vacuna puede comprender alguno de los siguientes métodos:

- a. Atenuación por pases sucesivos de cultivos celulares:**
cultivos sucesivos del microorganismo en células, hasta la pérdida de la patogenicidad. Ejemplo: Vacuna BCG, Vacuna Polio oral, Vacuna de Sarampión, Rubeola, y Parotiditis.
- b. Atenuación por pases sucesivos en medios de cultivos:**
cultivo sucesivo del microorganismo en medios de cultivo, hasta la pérdida de la patogenicidad. Ejemplo: Vacuna BCG.
- c. Atenuación por métodos químicos:** atenuación mediante agentes mutagénicos químicos (nitroso - guanidina). Ejemplo: Vacuna de Fiebre tifoidea.

d. Atenuación por recombinación: coinfección de dos virus con genoma diferente en cultivos celulares, hasta formar un virus recombinante. Este se compone de la mayoría de los genes de un virus animal no patógeno para el hombre, y genes que contienen la información del antígeno inmunizante. Ejemplo: Rotavirus.

e. Atenuación por mutagénesis: selección de mutantes en función de su capacidad de multiplicarse a temperaturas diferentes a la del cuerpo humano. Estos mutantes se replican con menor intensidad que las variantes salvajes, con lo que serán menos virulentos sin perder su inmunogenicidad. Ejemplo: Rotavirus.

El proceso de Atenuación de la cepa debe estar claramente descrito y justificado en la solicitud de registro sanitario de vacunas que emplean cepas desarrolladas por el laboratorio fabricante.

CAPÍTULO II

DE LA INACTIVACIÓN/DETOXIFICACIÓN DE LA CEPA

El proceso de inactivación y/o detoxificación de la cepa puede comprender alguno de los siguientes métodos:

1. Inactivación por medios físicos: calor húmedo o seco y radiación ultravioleta.

2. Inactivación por medios químicos:

- Agentes que lesionan la membrana celular, como los desinfectantes activos de superficie, compuestos fenólicos y alcoholes.
- Agentes que desnaturalizan las proteínas.
- Agentes que modifican grupos funcionales de proteínas y ácidos nucleicos, como los metales pesados, agentes oxidantes, agentes alquilantes (formaldehído, β -propiolactona, óxido de etileno, etc).

El proceso de inactivación/detoxificación empleado debe estar claramente descrito y justificado en la solicitud de registro sanitario de la vacuna.

CAPÍTULO III

DEL PROCESO DE PURIFICACIÓN

El proceso de purificación de las vacunas puede comprender uno o varios de los siguientes métodos:

- a. Clarificación:** paso inicial en cualquier esquema de purificación. Tiene como finalidad separar los virus de los desechos celulares presentes. Se realiza centrifugando el fluido recolectado, luego se concentran las partículas virales por métodos físicos

y/o químicos. Uno de los más utilizados es la centrifugación a alta velocidad. Sin embargo, cuando se trata de grandes volúmenes de fluidos, las partículas virales pueden concentrarse por precipitación, diálisis u otro proceso.

- b. Centrifugación:** proceso mecánico que permite, por medio de un movimiento acelerado de rotación, la sedimentación de los restos celulares y la separación del fluido con el antígeno concentrado que constituye la vacuna. La purificación de las preparaciones también puede lograrse mediante la ultracentrifugación, en donde se alternan ciclos de centrifugación a altas y bajas velocidades.

- c. Ultrafiltración:** separación física en la que son eliminadas o retenidas, las partículas que posean un tamaño mayor al tamaño del poro de la membrana que se utiliza en este tipo de purificación. Los poros de las membranas de ultrafiltración pueden retener partículas de 0.001 - 0.1 μm .

- d. Cromatografía:** separación que se produce cuando una mezcla de compuestos es arrastrada por una fase móvil a lo largo de una fase estacionaria. La técnica cromatográfica de purificación consiste en separar mezclas de compuestos en función de su diferente afinidad entre una fase estacionaria y una fase móvil.

e. Cromatografía de intercambio iónico: la fase estacionaria es una resina de intercambio iónico y la separación se produce por la unión de los iones a la fase estacionaria.

El proceso de purificación debe estar claramente descrito y justificado en la solicitud de registro sanitario de la vacuna.

TÍTULO IV

DEL LOS MÉTODOS DE MANUFACTURA

Recomendaciones generales para la fabricación

Las vacunas deben cumplir los requerimientos establecidos en la Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos y Biológicos.

CAPÍTULO IV

DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Cepas: proveer información sobre el origen, número de pases, método y proceso de atenuación.

Células empleadas en la propagación: para sustratos celulares, proveer información sobre el origen, identificación y método de elaboración. Además debe demostrarse que las células están libres de agentes patógenos como agentes adventicios y micoplasmas.

Medios de cultivos: demostrar que están libres de agentes adventicios y contaminantes, como virus, bacterias y hongos.

CAPÍTULO V

DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

El proceso de fabricación debe ser descrito según el tipo de vacuna.

Vacunas atenuadas

1. Inoculación de la cepa atenuada y propagación en el sustrato susceptible.
2. Producción del banco semilla/maestro/trabajo.
3. Cosecha única y/o mezclas, en donde se compruebe la esterilidad bacteriana y fúngica, identidad y concentración (potencia).
4. Clarificación y purificación de la mezcla de virus para remover al máximo los restos celulares. Se debe controlar la esterilidad bacteriana y fúngica, así como la concentración del virus.
5. Formulación del lote final a granel, preparado a partir del pool de uno o más clarificados de virus. En esta etapa se realiza el añadido de otras sustancias como diluentes o estabilizantes. Se debe determinar la esterilidad bacteriana y fúngica, el contenido de sustancias agregadas y el contenido de proteínas residuales derivadas del uso de suero animal.
6. Envasado del producto final.

Vacunas inactivadas

1. Inoculación de la cepa y propagación en el sustrato susceptible.
2. Producción del banco semilla/maestro/trabajo.
3. Cosecha única y/o mezclas, en donde se compruebe la esterilidad bacteriana y fúngica, identidad y concentración (potencia).
4. Inactivación de la cosecha, en donde se describa el proceso de inactivación y/o detoxificación, y se señalen los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos controles.
5. Purificación de la cosecha inactivada, en donde se remueven al máximo los restos celulares. Se debe señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, y controles realizados como esterilidad bacteriana y fúngica.
6. Formulación del lote final a granel, preparado a partir del pool de uno o más cosechas purificadas. Se debe determinar la esterilidad bacteriana y fúngica, el contenido de sustancias agregadas y el contenido de proteínas residuales derivadas del uso de suero animal.
7. Envasado del producto final.

Vacunas fraccionadas

1. Inoculación de la cepa y propagación en el sustrato susceptible.
2. Producción del banco semilla/maestro/trabajo.

3. Cosecha única y/o mezclas, en donde se compruebe la esterilidad bacteriana y fúngica, identidad y concentración (potencia).
4. Inactivación de la cosecha, en donde se describa el proceso de inactivación y/o detoxificación, y se señalen los métodos y agentes utilizados, parámetros controlados y etapa de producción en que se realizan dichos controles.
5. Selección, fraccionamiento y conjugación del polisacárido o subunidad deseada.
6. Purificación de la cosecha inactivada, en donde se remueven al máximo los restos celulares. Se debe señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, y controles realizados como esterilidad bacteriana y fúngica.
7. Formulación del lote final a granel, preparado a partir del pool de uno o más cosechas purificadas. Se debe determinar la esterilidad bacteriana y fúngica, el contenido de sustancias agregadas y el contenido de proteínas residuales derivadas del uso de suero animal.
8. Envasado del producto final.

Vacunas recombinantes

1. Identificación del gen que codificada para una proteína antigénica específica.
2. Inserción del gen en un vector (plásmido o célula viva) e introducción del complejo gen-vector en la célula huésped.

3. Producción del banco semilla/maestro/trabajo.
4. Cosecha única y/o mezclas, en donde se compruebe la esterilidad bacteriana y fúngica, identidad y concentración (potencia).
5. Purificación de la cosecha, en donde se remueven al máximo los restos celulares y eliminación de las impurezas de varios orígenes. Se debe señalar el método utilizado, reactivos y materiales empleados, y controles realizados como esterilidad bacteriana y fúngica.
6. Formulación del lote final a granel, preparado a partir del pool de uno o más cosechas purificadas. Se debe determinar la esterilidad bacteriana y fúngica, el contenido de sustancias agregadas y el contenido de proteínas residuales derivadas del uso de suero animal.
7. Envasado del producto final.

CAPÍTULO VI

DEL CONTROL DE CALIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Deben realizarse cada uno de los controles descritos en las Series de Informes Técnicos de la OMS, indicados en el capítulo respectivo de esta norma, según el tipo de vacuna, tanto a los materiales de partida y materias primas, cumpliendo con las especificaciones correspondientes.

CAPÍTULO VII

DEL CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO FINAL

Deben realizarse cada uno de los controles descritos en las Series de Informes Técnicos de la OMS, indicados en el capítulo respectivo de esta norma, según el tipo de vacuna, cumpliendo con las especificaciones correspondientes.

TÍTULO V

DE LAS SUSTANCIAS EMPLEADAS EN LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO

CAPÍTULO VIII

DE LOS ADYUVANTES

Los adyuvantes son usados en algunas vacunas, generalmente inactivadas o fraccionadas con el objetivo de potenciar la respuesta inmune.

Existen muchas sustancias conocidas que poseen estas propiedades tales como: compuestos de aluminio, emulsiones de aceite, lipopolisacáridos, péptidos, liposomas, saponinas y especies de polímeros.

Los adyuvantes pueden actuar como vehículo o inmunomoduladores:

- Los vehículos incluyen liposomas y emulsiones. Es un estimulador que ayudan a trasladar los componentes de la vacuna y retener estos cerca de los tejidos linfoides.
- Los inmunomoduladores incluyen muranodipéptido y monofosforil lípido A. Estas sustancias incluyen la

modulación selectiva para la inmunopotenciación de la respuesta inmune.

En el caso de adyuvantes nuevos, el fabricante debe demostrar en estudios preclínicos y clínicos, la seguridad y eficacia del adyuvante desarrollado.

CAPÍTULO IX

DE LOS PRESERVATIVOS

Son adicionados a la vacuna solo cuando existe riesgo de contaminación, tal es el caso cuando la vacuna tiene una presentación multidosis.

El fabricante debe determinar la concentración del preservativo en el producto final y los límites deben cumplir con lo recomendado por la OMS y debe evaluarse el comportamiento de la potencia de la vacuna con la presencia del preservativo.

CAPÍTULO X

DE LOS ESTABILIZANTES

La estabilidad de la vacuna es un elemento esencial para garantizar su seguridad y eficacia. El mantenimiento adecuado de la cadena de frío garantizará que la vacuna se mantenga estable. La inestabilidad de las vacunas puede atribuirse en parte a la pérdida de su potencia.

Algunos estabilizadores utilizados son la lactosa-sorbitol, y la gelatina-sorbitol.

TÍTULO VI

DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Determinar la estabilidad de acuerdo a los resultados derivados de la aplicación del estudio de estabilidad, el cual debe comprender:

Selección de los lotes a evaluar:

- Se deben evaluar al menos tres (3) lotes del principio activo, producto final y todos aquellos intermedios que sean críticos para la obtención del producto final.
- Los evaluados durante el estudio de estabilidad deben provenir de diferentes lotes de principio activo.

Parámetros a evaluar:

- Físicos: pH, velocidad de disolución, apariencia, etc.
- Químicos: contenido de ingredientes activos, contenido de productos de degradación, contenido de preservativo, adyuvante, etc.
- Microbiológicos: como pruebas de esterilidad.
- Biológicos: caracterización biológica, inocuidad, potencia, etc.
- Estabilidad terapéutica: Incluir en el protocolo de estudios clínicos los lotes de producto evaluado en el estudio de estabilidad.

Condiciones:

- Los estudios de estabilidad deben ser realizados en el sistema envase cierre en donde el producto va a ser comercializado y/o distribuido y deben abarcar el periodo de validez propuesto.
- La temperatura de almacenamiento se debe definir mediante los estudios de estabilidad natural.
- En cuanto a la humedad, los estudios de estabilidad se deben realizar a diferentes porcentajes de humedad relativa para demostrar que los envases en donde será comercializado el producto provee alta protección a la humedad ambiental.
- Otra condición a tomar en cuenta en los estudios de estabilidad es la degradación del producto por causa la luz, por lo cual se debe monitorear los efectos de ésta sobre la calidad del producto.
- En caso de vacunas liofilizadas, los estudios deben incluir la estabilidad del producto reconstituido e incluir al diluyente para demostrar compatibilidad entre ellos.
- En caso de que el envase de comercialización sea multidosis los estudios deben incluir la estabilidad del producto en uso.

Frecuencia de las pruebas:

- Para productos con periodos de validez de un (1) año, los estudios de estabilidad deben ser realizados mes a mes durante los tres (3) primeros

meses de elaboración y con intervalos de tres (3) meses hasta completar el año.

- Para productos con periodos de validez mayores a un (1) año, deben realizarse los estudios de estabilidad cada tres (3) meses durante el primer año, cada 6 meses (6) durante el segundo año y una (1) vez al año posteriormente.

Estudios de estabilidad acelerada

- Los estudios de estabilidad acelerada deben estar diseñados para determinar la tasa de cambio de la calidad de la vacuna en el tiempo, como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las establecidas para su almacenamiento.
- Deben proporcionar datos útiles para apoyar vida útil o las especificaciones de liberación, en caso de que la vacuna haya sufrido fallas en la cadena de frío, pero no deben ser utilizados para predecir la estabilidad en condiciones reales de almacenamiento.
- Deben proveer información preliminar sobre la estabilidad de la vacuna en las primeras etapas de desarrollo y deben permitir la evaluación del perfil de estabilidad de una vacuna después de cambios en la fabricación.

TÍTULO VII

DE LAS VACUNAS SEGÚN SU TIPO Y ORIGEN

CAPÍTULO XI

VACUNAS ATENUADAS

VACUNAS VIRALES

- 1. Herpes zoster:** la vacuna de Herpes zoster está elaborada a partir del virus vivo atenuado de Herpes Zoster cepa Oka propagado en línea celular continua MRC-5 de fibroblastos de pulmón de *Homosapiens*.
- 2. Fiebre amarilla:** la vacuna de fiebre amarilla es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados de fiebre amarilla (*Flavivirus hominis*) cepa 17D, propagado en huevos embrionados. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for yellow fever vaccine.
- 3. Polio oral:** la vacuna de polio oral es una preparación de poliovirus vivos atenuados serotipos 1, 2 y 3 de la cepa Sabin, propagado en un cultivo celular adecuado y preparado para su administración oral. Los requisitos

específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Oral,

4. Rotavirus: la vacuna de rotavirus es una preparación que contiene uno o más serotipos de virus vivos atenuados, que se han propagado en un sustrato de células adecuado y es formulada para su administración por vía oral líquida o liofilizada. Entre las cepas consideradas para la producción de la vacuna se encuentran la cepa de rotavirus Rhesus, la cepa de rotavirus humano-rhesus, la cepa de rotavirus humano, la cepa recombinante humano-bovinos y la cepa de rotavirus de cordero. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Live Attenuated Rotavirus Vaccines.

5. Varicela: la vacuna de varicela es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados de varicela propagado en un cultivo de células diploides humanas. La cepa OKA es la única cepa de virus de varicela considerada adecuada para la producción de la vacuna. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Varicella Vaccine.

- 6. Sarampión:** la vacuna de sarampión es una preparación de virus vivos atenuados de sarampión propagado en un cultivo celular adecuado. Esta vacuna está disponible para su distribución como vacuna monovalente o en combinación con la vacuna de virus vivos atenuados de parotiditis y rubéola. Las cepas utilizadas son la Schwartz y Edmonston Zagreb. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Measles, Mumps and Rubella Vaccines and Combined Vaccine (Live).
- 7. Rubeola:** la vacuna de rubeola es una preparación de virus vivos atenuados de rubeola, cepa Wistar RA 27/3/M, propagado en células diploides humanas. Esta vacuna está disponible para su distribución en combinación con la vacuna de virus vivos atenuados de sarampión y parotiditis. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Measles, Mumps and Rubella Vaccines and Combined Vaccine (Live).
- 8. Parotiditis:** la vacuna de parotiditis es una preparación de virus vivos atenuados de parotiditis propagado en células de embrión de pollo o en un cultivo celular adecuado. Esta vacuna está disponible para su distribución en combinación con la vacuna de

virus vivos atenuados de sarampión y rubéola. Las cepas utilizadas en la fabricación de la vacuna son la Jeryl Lynn y la Urabe AM9. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Measles, Mumps and Rubella Vaccines and Combined Vaccine (Live).

VACUNAS BACTERIANAS

- 1. BCG:** Vacuna cuyo contenido es una suspensión de bacilos vivos *Calmette-Guerin* que corresponde a una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, preparada a partir de una cepa estándar mantenida y suministrada anualmente por el Instituto Pasteur de Paris a los laboratorios productores. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for dried BCG Vaccine.

CAPÍTULO XII

DE LAS VACUNAS INACTIVADAS

VACUNAS VIRALES

1. **Hepatitis A:** la vacuna dea hepatitis A es una preparación de virus de hepatitis A inactivado, propagado en un cultivo celular de fibroblastos humanos MRC-5 o en células Vero. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Hepatitis A Vaccine (Inactivated).

2. **Influenza:** la vacuna de influenza es una suspensión estéril, de una combinación de varias cepas del virus de la influenza tipo A o B, que han sido cultivadas en forma individual en huevos de pollo embrionados o en células de mamíferos. La selección de las cepas que contenga la vacuna, se realizará en base a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud, de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad. Las vacunas contra la influenza que están disponibles actualmente son:
 - Suspensión de partículas de virus completo inactivado.

- Suspensión de partículas de virus fraccionadas por solventes o detergentes (vacuna de subunidad).

- Suspensión de virus vivo atenuado.

Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccine (Inactivated).

3. Polio parenteral: la vacuna de polio parenteral es una preparación constituida por unidades de antígeno D del virus de polio inactivado de 3 serotipos: polio 1 cepa Mahoney, polio 2 cepa MEF 1 y polio 3 cepa Saukett, propagado en un cultivo celular adecuado. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for the Production and Control of Poliomyelitis Vaccine (inactivated).

4. Rabia: la vacuna de la rabia es una preparación líquida o liofilizada de virus de la rabia cepa Wistar Rabies PM/ WI 38-1503-3M, propagado en tejido neural de conejos, ratones, ratas, cultivo celular incluyendo líneas celulares continuas o huevos embrionados, inactivado por un método adecuado. Hay tres tipos principales de vacuna que se utilizan actualmente en el mundo:

- a. Vacuna de células diploides humanas (VCDH) producida con un virus inactivado.
- b. Vacuna antirrábica adsorbida (VRA) producida con un virus inactivado cultivado en células de monos *rhesus*.
- c. Vacuna purificada hecha en células de embrión de pollo (CEPP) preparada por el virus inactivado y multiplicado en cultivo embrionario de pollos.

Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Rabies Vaccines for Human Use; y Recommendations for inactivated Rabies Vaccine for Human Use Produced in Cell Substrates and Embryonated Eggs.

VACUNAS BACTERIANAS

1. **Pertussis de células enteras:** es una suspensión de *Bordetella pertussis* cepa Pillemer 134 de células enteras inactivada, que ha sido tratada adecuadamente para minimizar su toxicidad y mantener su potencia. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for whole cell pertussis Vaccine y Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines.

- 2. Pertussis acelular:** la vacuna de *Bordetella pertussis* acelular contiene uno o más componentes de la membrana externa de la toxina inactivada (antígenos fimbriales) Hemaglutinina Filamentosa (FHA) fimbrias 2 y 3 en diferentes concentraciones y con diferentes grados de absorción de adyuvante. Estos antígenos pueden derivarse de las diferentes cepas de *Bordetella pertussis* purificados por diferentes métodos. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines.
- 3. Toxoide Diftérico:** es una preparación que contiene la toxina diftérica obtenida del *Corynebacterium diphtheriae* cepa *Utrecht* detoxificada por medios físicos o químicos y adsorbida con un adyuvante adecuado. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines.
- 4. Toxoide Tetánico:** es una preparación que contiene la toxina diftérica obtenida del *Clostridium tetani* cepa *Harvard* detoxificada por medios físicos o químicos y adsorbida con un adyuvante adecuado. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de

Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines.

CAPÍTULO XIII

DE LAS VACUNAS FRACCIONADAS

VACUNAS DE POLISACÁRIDOS

1.1. Neumococo: la vacuna de neumococo contiene los polisacáridos capsulares purificados de los 23 serotipos más frecuentes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, y 33F de *S. pneumoniae*. La vacuna conjugada contiene los polisacáridos capsulares serotipos específicos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, que se unen covalentemente a una proteína transportadora CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae*, del Toxoide tetánico o la proteína recombinante del *H. influenzae*. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for the production and control of Pneumococcal conjugate vaccines.

1.2. Meningococo: son preparadas a partir de polisacáridos capsulares purificados de alto peso

molecular, generalmente de los serotipos A, C, Y y W-135. Esta vacuna puede presentarse estar de forma monovalente (contra el grupo A o C), bivalente (contra los grupos A y C ó B y C), tetravalente (contra los grupos A, C, W135 e Y) y conjugada a la proteína transportadora CRM₁₉₇ de *C. diphteriae*. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Meningococcal Polysaccharide Vaccine.

1.3. Fiebre Tifoidea: es una vacuna compuesta de polisacáridos capsulares purificados Vi de *Salmonella typhi* (cepa T y 2). Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine.

CAPÍTULO XIV

DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES

VACUNAS VIRALES

1.1. Hepatitis B: Es una vacuna ADN recombinante, obtenida por ingeniería genética en levaduras

Saccharomyces cerevisiae en las que se inserta el gen responsable del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B (VHB). Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Requirements for Hepatitis B Vaccines Made by Recombinant DNA Techniques.

1.2. Vacuna de Virus de Papiloma Humano (VPH): La vacuna de partículas similares al virus (VLP) de papiloma humano recombinante es una preparación líquida estéril que contiene VLPs purificadas recombinantes, de uno o más serotipos. Estas vacunas pueden ser formuladas con un adyuvante adecuado. Las vacunas de VPH actualmente disponibles son:

a. Vacuna bivalente, compuesta por los serotipos de VPH oncogénicos 16 y 18 de VLPs recompuestos a partir de proteínas L1, expresadas y purificadas a partir de células de insecto infectadas con un baculovirus recombinante. Esta vacuna está formulada con el adyuvante AS04, que contiene hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A (MPL).

b. Vacuna tetravalente, compuesta por los serotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 y por los serotipos de VPH oncogénicos 16 y 18, purificada a partir de células de levadura que contiene plásmidos de expresión L1. Las VLPs son adsorbidas a un

hidroxifosfato de aluminio amorfo que contiene sulfato como adyuvante.

Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccines.

CAPÍTULO XV

DE LAS VACUNAS SINTÉTICAS

***Haemophilus influenzae* tipo b:** esta vacuna es una preparación de polisacáridos capsulares purificados de polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) de *H. influenzae* tipo b, modificados por reacciones químicas para conjugarlos a una proteína transportadora que puede ser toxoide tetánico, toxoide diftérico. Los requisitos específicos para la producción y control de esta vacuna se encuentran establecidos en la Serie de Informes Técnicos de la OMS: Recommendations for the Production and Control of *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccines

CAPÍTULO XVI

DE LAS VACUNAS COMBINADAS

VACUNAS DE ASOCIACIÓN DE VARIOS AGENTES INFECCIOSOS

- 1. Vacuna de difteria y tétano:** es una vacuna combinada de toxoide diftérico de *C. diphtheriae* cepa Utrech, toxoide tetánico *C. tetani* cepa Harvard, detoxificada, purificada y adsorbida con un adyuvante adecuado. Esta vacuna también puede estar asociadas a toxina detoxificada y purificada de *B. pertussis*, constituyendo así a la triple bacteriana.
- 2. Vacuna de hepatitis A y hepatitis B:** constituida por la asociación antígeno de superficie de virus de hepatitis B obtenido por ingeniería genética en levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y el virus de la hepatitis A inactivado propagado en células diploides humanas MRC-5.
- 3. Vacuna de hepatitis A y fiebre tifoidea:** vacuna inactivada adsorbida contra la hepatitis A cepa GMB, propagado en células diploides humanas MRC-5 y Polisacárido capsular Vi de *S. Typhi* (cepa T y 2).
- 4. Vacuna de sarampión, rubeola y parotiditis:** esta vacuna es una mezcla liofilizada de virus atenuados de

sarampión cepa Schwarz, de virus de parotiditis cepa Jeryl Lynn y de virus de rubeola cepa Wistar RA 27/3, obtenidos individualmente mediante propagación en cultivos tisulares de embrión de pollo u otro cultivo celular adecuado (parotiditis y sarampión) o en células diploides humanas MRC5 (rubeola).

5. Vacuna de Difteria, Tétanos, Tosferina, Polio inactivado y Hepatitis B recombinante: vacunas constituida por la asociación de toxoide diftérico de *C. diphteriae* cepa Utrech, toxoide tetánico *C. tetani* cepa Harvard, fracciones antigénicas de toxina de *B. pertussis* cepa Pillemer 134 detoxificadas y purificadas PT (hemaglutinina filamentosa tratada con formalina (FHA), pertactina tratada con formalina (PRN- proteína de la membrana externa)), unidades de antígeno D del virus de la poliomiелitis tipo 1 (cepa Mahoney), unidades de antígeno D del virus de polio tipo 2 (cepa MEF-1), unidades de antígeno D del virus del polio tipo 3 (cepa Saukett), antígeno de superficie de virus de hepatitis B obtenido por ingeniería genética en levaduras *Saccharomyces cerevisiae*.

Esta vacuna también puede contener al polisacárido capsular purificado de polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) de *H. influenzae* tipo b (Hib) (cepa 20.752) unido por covalencia al toxoide tetánico, conformando así la vacuna hexavalente.

VACUNAS DE ASOCIACIÓN DE SUBTIPOS DEL MISMO AGENTE

Entre las vacunas compuestas por subtipos del mismo agente infeccioso, se encuentran las indicadas a continuación, para las cuales aplica la Normativa de calidad indicada anteriormente para el agente individual:

- Vacuna de Neumococo 23 valente.
- Vacuna de Neumococo 13 valente.
- Vacuna de Neumococo 10 valente.
- Vacuna de Neumococo 7 valente.
- Vacuna de Meningococo A + C.
- Vacuna de Meningococo B + C.
- Vacuna de Meningococo A, C, Y e W-135.

ANEXO A-2. CURRICULUM VITAE

CURRÍCULUM VITAE

Nombre: Angélica Josefina Martínez Matos

Cédula de Identidad: 15.377.773

Fecha de Nacimiento: 13/01/1983

EDUCACIÓN SUPERIOR

- **09/2007 al presente:** Especialización en Vigilancia Sanitaria de Medicamentos (Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel). **Por defensa del Trabajo Especial de Grado.**
- **2001-2006:** Farmacéutico con mención en Microbiología Aplicada (Universidad Central de Venezuela) N° MPPS: 12.193.
- **2001-2003:** Auxiliar de Farmacia (Universidad Central de Venezuela) Número MSDS: 17.307.

CARGOS PROFESIONALES EJERCIDOS

- **10/2006 al presente:** Farmacéutico II del Departamento de Control de Vacunas, de la División de Control Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".
- **10/2006:** Farmacéutico contratado con el cargo de Analista de Control de Calidad, Laboratorios L.O. Oftalmi.

INVESTIGACIONES Y PUBLICACIONES

- Sánchez J., De Freitas J., Martínez A., Vasco P., Zappala R., "Subprograma de Prevención y Detección de Diabetes y otros factores de riesgo Cardiovascular como Hipertensión, Dislipidemias y Obesidad, dirigido a profesores y empleados de las Escuelas de Nutrición y Dietética y de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela". **Marzo 2005.**
- Presentaciones en poster del trabajo "Subprograma de Prevención y Detección de Diabetes y otros factores de riesgo Cardiovascular como Hipertensión, Dislipidemias y Obesidad, dirigido a profesores y empleados de las Escuelas de Nutrición y Dietética y de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela" en: **Segundas Jornadas de Extensión - Universidad Central de Venezuela. Noviembre 2005.**