

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

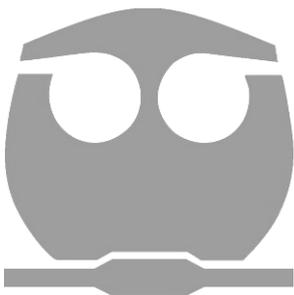
**ELABORACIÓN DE UN MANUAL DE CALIDAD TIPO ISO
9000: 2000 PARA LA PRODUCCIÓN DE LA VACUNA
ANTITIFOÍDICA "PAL-ISIPOR" PARA SU APLICACIÓN
EN HUMANOS.**

TESIS

**Que para obtener el título de
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA**

P R E S E N T A

Alejandra Verónica Tenorio Calvo



México, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Constantino III Roberto López Macías.
Vocal	Prof. José de Jesús Alvarado Pérez.
Secretario	Prof. Enrique Ortega Soto.
1er. Suplente	Prof. Francisco García Olivares.
2do. Suplente	Prof. Blanca Estela Rivero Cruz.

El presente trabajo fue desarrollado en la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este estudio fue financiado por el proyecto.

Salud-CONACYT 2004-01-132

Constantino III Roberto López Macías.
ASESOR

M en C María del Socorro Alpízar Ramos.
SUPERVISOR TÉCNICO

Alejandra Verónica Tenorio Calvo
SUSTENTANTE

DEDICATORIAS

A mi Madre y a mi Padre

Con todo mi cariño y mi amor

A mis hermanos

Los quiero mucho

A mis amigos

Por su apoyo, los momentos, su comprensión y cariño

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Armando Isibasi Araujo por darme la oportunidad de integrarme en su equipo de trabajo.

Al Dr. Constantino III Roberto López Macías por la oportunidad de desarrollar mis capacidades en su proyecto, sus consejos, apoyo y supervisión.

A la M en C. María del Socorro Alpizar Ramos por el apoyo brindado, sus consejos y guía en el desarrollo de mi trabajo.

Al Dr Pierre Savard por su paciencia, la corrección de mis errores, la supervisión, su apoyo y la constante transmisión de conocimientos e ideas a lo largo del desarrollo del proyecto.

Al Dr. Homero Hernández Montes por sus valiosos consejos.

A la Q. Guillermina Salazar Vela por su comprensión.

A mis compañeros de laboratorio por su apoyo y amistad.

ÍNDICE

1. RESUMEN	-7-
Abreviaturas	-8-
Figuras y Tablas	-9-
2. INTRODUCCIÓN	-10-
2.1 <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi	-10-
2.1.1 Características	-10-
2.1.2 Mecanismos de infección por <i>Salmonella typhi</i>	-10-
2.1.3 Respuesta Inmune contra <i>Salmonella typhi</i>	-11-
2.1.4 Moléculas inmunodominantes de <i>Salmonella typhi</i>	-12-
2.1.5 Proteínas de Membrana Externa	-12-
2.2 Fiebre tifoidea	-14-
2.2.1 Epidemiología	-15-
2.2.2 Tratamiento y prevención	-16-
2.2.2.1 Antibióticos	-16-
2.2.2.2 Vacunas contra la fiebre tifoidea	-17-
2.3 Proyecto PAL-ISIPOR	-21-
2.3.1 Porinas de <i>Salmonella typhi</i>	-21-
2.3.1.1 Localización celular	-21-
2.3.1.2 Estructura	-21-
2.3.1.3 Funciones	-24-
2.3.1.4 Patrón de expresión	-25-
2.3.1.5 Historia del candidato a vacuna "ISIPOR"	-25-
2.3.2 El adyuvante PAL	-29-
2.3.2.1 Virus del Mosaico de la Papaya	-29-
2.3.2.2 Respuesta inmune generada por el adyuvante	-30-
2.4 La vacuna experimental PAL-ISIPOR	-31-
2.4.1 Protocolos efectuados para la evaluación de la farmacología	-31-

2.5	Sistemas de Calidad	-32-
2.5.1	ISO 9000 Concepto y evolución	-32-
2.5.2	Estructura de la ISO 9000 : 2000	-34-
2.5.3	Sistema de Gestión de Calidad	-35-
2.5.4	Los Principios de Gestión de Calidad	-37-
2.5.5	Requisitos Generales del Sistema de Gestión de Calidad	-38-
2.5.6	Trascendencia de utilizar la ISO 9000: 2000 como estándar de calidad.	-40-
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-41-
4.	HIPÓTESIS	-41-
5.	OBJETIVOS	-41-
5.1	Objetivo general	-41-
5.2	Objetivos particulares	-42-
6.	MATERIALES Y MÉTODOS	-42-
7.	RESULTADOS	-43-
8.	DISCUSIÓN	-45-
9.	CONCLUSIÓN	-50-
10.	BIBLIOGRAFÍA	-51-
11.	ANEXO 1 MANUAL DE ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD	-59-

1. RESUMEN

La fiebre tifoidea es una enfermedad infectocontagiosa causada por la ingestión de alimentos o agua contaminados por *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. typhi*). Esta enfermedad puede resultar letal, y es un problema de salud pública en México y en muchos otros países en vías de desarrollo.

En el año 2001 se realizaron estudios clínicos de Fase I con el candidato a vacuna ISIPOR desarrollado en la UIMIQ⁸⁵. Después de la aplicación de ésta vacuna a base de porinas de *S. enterica* serovar Typhi no se observaron efectos secundarios adversos tras su administración y que es capaz de inducir anticuerpos bactericidas en los voluntarios humanos.

Con el fin de mejorar la inmunogenicidad de ISIPOR se le adicionó un adyuvante proteico denominado PAL, este adyuvante facilitó la solubilidad de la vacuna, incrementó y prolongó la capacidad inmunogénica y protectora de la misma en modelos experimentales de ratón. La composición resultante se denominó PAL-ISIPOR.

Con base en estos resultados se decidió producir el candidato a vacuna PAL-ISIPOR con la calidad y condiciones de bioseguridad e inocuidad necesarias para poder realizar estudios clínicos de Fase 1. Para lograr esto, se requiere que la producción se desarrolle bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Así, en el presente trabajo se reporta el desarrollo del Manual de Aseguramiento y Control de Calidad para desarrollar, en un laboratorio de investigación dentro de un ambiente académico, un sistema de Administración de Calidad que incluya: las medidas de bioseguridad para el personal; el respeto de los principios éticos en la investigación en animales y en humanos; el diseño, el desarrollo y la producción de candidatos a vacuna con transparencia.

En el manual se incluyen los Procedimientos Estándar de Operación (PEOs) para asegurar el uso adecuado de las áreas de infraestructura de la UIMIQ; incluye los procedimientos para la producción, registros de producción y control analítico de todos los lotes de las vacunas experimentales y de los productos intermedios, así como las acciones correctivas y preventivas necesarias en el proceso. Abarca también los PEOs para todos los estudios no-clínicos de laboratorio.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 *Salmonella enterica* serovar Typhi

2.1.1 Características

Salmonella enterica serovar Typhi (*S. typhi*) es un bacilo Gram-negativo, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, es móvil, capsulado, no esporulado con flagelos peritricos. Mide aproximadamente dos a tres micras, es un microorganismo intracelular. En cuanto a su metabolismo es anaerobio facultativo, fermenta glucosa con producción de ácido, es lactosa y sacarosa negativo, además produce ácido sulfhídrico. Esta bacteria se encuentra altamente adaptada al hombre y no se conocen otros reservorios naturales⁵⁹. Puede permanecer viable por semanas e incluso meses en agua y hielo; es sensible al contacto con sustancias químicas como desinfectantes, además de cloro, utilizado para potabilizar el agua para consumo humano. Las pruebas bioquímicas empleadas para la identificación de *Salmonella typhi* son las siguientes:

Medio de cultivo	Características de las colonias
Agar Sangre	De color blanco no hemolíticas
Agar MacConkey	Pequeñas, lactosa negativo
Agar SS	Lactosa negativo con centro color negro
Agar Desoxicolato	Lactosa negativo con centro color negro
Agar Xilosa-lisina-desoxicolato	Color rojo centro negro
Agar Hektoen	Color verde con centro negro
Agar Sulfito de Bismuto	Color negro
Prueba	Resultado
Glucosa	+
Lactosa	-
Gas	-
H ₂ S	+ débil
Indol	-
Movilidad	+
Citrato	-
Sacarosa	-
Urea	-

+ Prueba bioquímica positiva

- Prueba bioquímica negativa

TABLA 1 Pruebas bioquímicas para la identificación de *S. typhi*.¹⁰³

2.1.2 Mecanismos de infección por *Salmonella typhi*

S. typhi ingresa al organismo a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados; las bacterias que resisten al pH ácido del estómago, llegan al intestino e ingresan a través de las células M. Las células M son células especializadas que se encuentran en el epitelio asociado al folículo que recubre las placas de Peyer. Estas células internalizan antígenos hacia el domo subepitelial donde se encuentran macrófagos y células dendríticas⁵⁰. Cuando la bacteria ha llegado a los folículos linfoides en las placas de Peyer, se dirige a los ganglios mesentéricos, en esta fase, *Salmonella* tiene la capacidad de infectar a células de la estirpe mieloide, en especial a los macrófagos^{43, 51}; sin embargo, también puede llegar a infectar a células polimorfonucleares (GR1⁺)⁷ y células dendríticas (CD11c⁺, MCH-II⁺)¹⁰⁴ induciendo una inflamación local por la producción de Factor de Necrosis tumoral (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina-18 (IL-18). Las bacterias contenidas en las células infectadas, evaden la acción del complemento²⁶ y el estallido respiratorio de las células polimorfonucleares (PMN), en particular de los neutrófilos¹⁴. Posteriormente la bacteria se multiplica y mediante la activación de la caspasa-1⁹⁰, provoca la apoptosis en los macrófagos y se libera al torrente sanguíneo, ocasionando una bacteremia primaria^{28,43,74}. Una vez en la sangre, los bacilos pueden infectar al hígado y bazo donde puede multiplicarse nuevamente, induciendo la apoptosis en las células infectadas para posteriormente regresar a la circulación sanguínea ocasionando una bacteremia secundaria^{28,43}. Eventualmente *Salmonella* puede reinfectar otra vez las placas de Peyer provocando inflamación, úlceras y daño celular (necrosis y apoptosis)²⁸. La trombosis capilar de las placas de Peyer puede ocasionar hemorragias, generalmente durante la segunda semana de infección acompañada de ulceración y perforación intestinal durante la tercera semana⁸. Estos síntomas eventualmente ocasionan peritonitis y septicemia, siendo esta última la causa más frecuente de muerte en los individuos con fiebre tifoidea⁷.

2.1.3 Respuesta Inmune contra *Salmonella typhi*

En la fase primaria de la infección, los macrófagos y los neutrófilos juegan un papel importante al fagocitar la mayor parte de las bacterias. Las

bacterias son eliminadas por proteasas y a través del estallido respiratorio, que se activan dentro del macrófago^{59,84}.

Por otra parte la respuesta inmune contra *S. typhi* también está mediada por Linfocitos T específicos que producen IFN- γ para activar a los macrófagos, y en la regulación de la activación de los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Se ha propuesto que los linfocitos T citotóxicos participan en la eliminación de los macrófagos infectados dejando desprotegida a la bacteria o directamente eliminándola a través de la producción de interferón gama (INF- γ)

80

Además, los anticuerpos en el lumen intestinal principalmente de clase IgM e IgA bloquean la entrada de la bacteria, probablemente por la inhibición de la adhesión de ésta a las células M y epiteliales, mientras que los anticuerpos IgM e IgG del suero actúan por medio de la fijación de complemento y la opsonización de la bacteria para la fagocitosis^{70,81}.

2.1.4 Moléculas inmunodominantes de *Salmonella typhi*

La estructura antigénica de éste patógeno incluye el antígeno H o flagelar (proteínas del flagelo entre ellas Fli c) el cual induce la producción de anticuerpos no protectores contra la infección; el antígeno O ó somático que es el componente más inmunogénico del lipopolisacárido, induce altos títulos de anticuerpos que correlacionan con la infección pero no median tampoco la protección contra la infección. Otra molécula inmunodominante es el antígeno Vi el cual se encuentra relacionado con la virulencia de la cepa y es exclusivo de *S. typhi*, este antígeno induce la producción de anticuerpos protectores. En su conjunto, estos tres antígenos son utilizados comúnmente para la identificación de *S. typhi*. Otros componentes bacterianos altamente inmunogénicos son las proteínas de membrana externa (PMEs) entre las que destacan las porinas.

2.1.5 Proteínas de Membrana Externa

Schnaitmann fue el primero en caracterizar que *E. coli* contenía una proteína principal que constituía el 70% de las proteínas totales de la membrana externa⁸⁸. Después, él y otros investigadores demostraron por electroforesis que en realidad eran cuatro proteínas de membrana externa

^{10,44,90}. Schmitges y Henning describieron una proteína principal que mediante electroforesis se podía separar en dos bandas⁸⁷. Actualmente se conoce que el número de las proteínas de membrana externa (PME) es variable y depende de la información genética de la bacteria. Su expresión puede verse afectada por diferentes factores como lo son las condiciones de cultivo, temperatura, osmolaridad, pH, etc⁶⁶. En 1978 Di Rienzo, Nakamura e Inouye, junto con Osborn y Wu en 1980, efectuaron una clasificación de las PME en principales y menores^{25,78}.

- 1) Proteínas principales. Reciben este nombre porque pueden llegar a expresarse en más de 100,000 moléculas/bacteria. Se dividen en los siguientes grupos.
 - a) Proteínas matrices o porinas. Tienen un peso molecular entre 36,000-42,000 Da. Participan en el transporte pasivo de sustancias de bajo peso molecular a través de la membrana externa. Como ejemplo de estas proteínas se encuentran OmpC, OmpF, OmpD y PhoE⁷⁶. Las condiciones para desnaturizar a éstas proteínas son extremas ya que los trímeros solubilizados con SDS son estables a temperaturas arriba de 75°C aun en presencia de SDS⁴⁹.
 - b) Proteína modificable por el calor (OmpA). Esta proteína presenta una estructura nativa en forma monomérica (35,000 Da). Cuando se calienta a 100°C, en presencia de SDS, se desnaturaliza y de ahí que reciba el nombre de proteína modificable por el calor. Participa en los procesos de conjugación y en mantener la integridad estructural de la membrana externa, además se ha descrito como receptor para fagos y colicinas^{22,76}
- 2) Proteínas menores. En este grupo de proteínas se ha demostrado su función como acarreadores durante el transporte de sustancias de alto peso molecular, además de estar involucradas en la división celular. Como ejemplo de este grupo de proteínas se encuentra la OMPLA, proteína de membrana externa que posee actividad de fosfolipasa A^{6,25,78}.

En la FIGURA 1 se muestra esquemáticamente la disposición de los principales componentes de la envoltura celular de las bacterias Gram-negativas y el arreglo de las principales proteínas de la membrana externa.

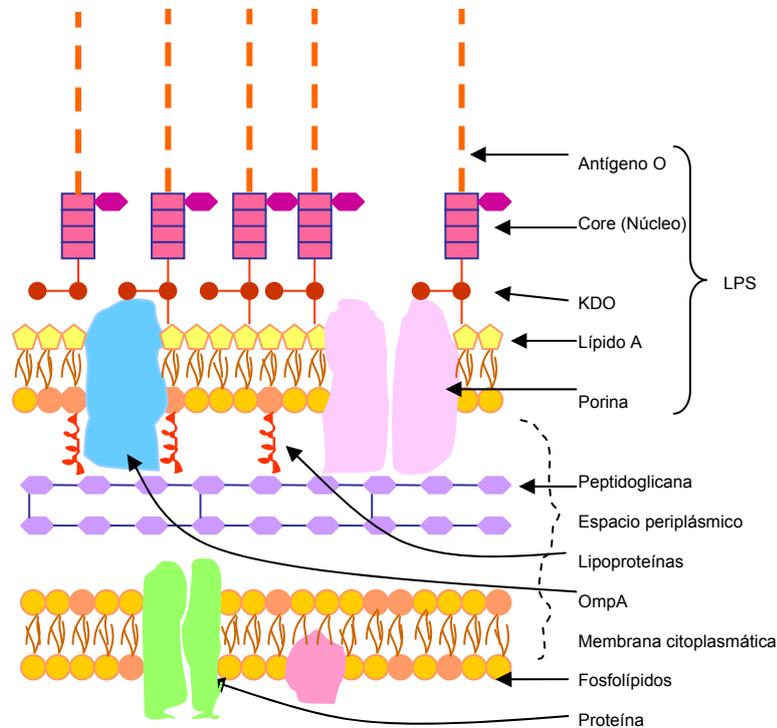


FIGURA 1. Representación esquemática de la organización molecular presente en la envoltura celular de las bacterias Gram-negativas.

2.2 Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una infección sistémica causada por *S. typhi* y que puede resultar letal. Los síntomas asociados a esta enfermedad varían, ya que van desde un ligero malestar con fiebre moderada y tos seca, hasta un cuadro clínico severo con dolor abdominal y múltiples complicaciones⁸³. Existen muchos factores que influyen en la severidad y las consecuencias de la infección; estos incluyen la duración de la enfermedad antes de comenzar el tratamiento antibiótico apropiado así como la elección del antibiótico, la edad, el historial de vacunación, la re-infección, la virulencia de la cepa, la cantidad de inóculo ingerido, la inmunosupresión; también se considera si el paciente se ha medicado con antiácidos. De acuerdo a observaciones clínicas, la enfermedad se puede desarrollar en cuatro etapas: ^{41,42,53}

- I. Fase de incubación, se define como el tiempo desde la ingestión de *S. typhi* hasta la aparición de los primeros síntomas, es un período por lo general de aproximadamente 8 a 14 días aunque se han reportado periodos de incubación en un rango más amplio de 3 a 60 días. En voluntarios, la dosis de infección varía entre 1×10^3 – 1×10^6 bacterias⁴³, siendo los primeros síntomas el vómito y dolor abdominal entre las primeras 12 a 72 h.
- II. Fase de invasión, caracterizado por la aparición de los primeros signos y síntomas que son generalmente fiebre elevada y esporádica acompañada de cefalea persistente, tos no productiva, fatiga, insomnio, anorexia.
- III. Periodo de estado, se presenta aproximadamente una semana después, el paciente presenta fiebre continua, bradicardia, pulso dicrótico, hepatomegalia y esplenomegalia. En un 10-20% de los pacientes presentan deposiciones con sangre. Las perforaciones en intestino también han sido reportadas alrededor de 3% de pacientes hospitalizados. El malestar abdominal se produce y se incrementa de manera considerable. De existir una perforación y peritonitis puede causar la elevación de pulso, hipotensión, distensión abdominal, rebote suave y posteriormente rigidez abdominal. También se encuentra elevada la cantidad de leucocitos en sangre; en radiografías se muestra aire libre en la cavidad abdominal. La roséola tífica (pápulas rosas de aproximadamente de 2-4 mm de diámetro) aparece en el tronco de los pacientes caucásicos hasta en un 50% de los casos.
- IV. Evolución, si los pacientes fueron tratados con antibióticos apropiados, responden con una reducción gradual de la fiebre en un periodo de 3-5 días.

En un 5-12% de casos, la enfermedad puede ser recurrente y un 2-5% de los casos se convierten en portadores crónicos a pesar del tratamiento con antibióticos. Los portadores asintomáticos están predispuestos a algunos tipos de cáncer^{12,13}. Existen reportes que el 16% de los pacientes con cáncer de vías biliares son portadores asintomáticos de *S. typhi*⁹³. Otras correlaciones se han establecido con cáncer colorrectal, de páncreas y de pulmón^{12,13}.

2.2.1 Epidemiología

La fiebre tifoidea es una enfermedad poco frecuente en Estados Unidos y Europa, no obstante algunos individuos llegan a enfermarse cuando viajan a zonas endémicas. Las áreas endémicas se localizan principalmente en Asia, África y Latinoamérica, regiones donde el entorno sanitario es deficiente, la falta de agua potable y pobreza generan las condiciones propicias para el desarrollo de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta alrededor de 33 millones de casos de fiebre tifoidea a nivel mundial, de las cuales 500,000 son letales, en el año 2000 se presentaron 21 millones de casos y 216,510 muertes ^{21,33}.

En México hasta la semana 51 del 2006, se presentaron 35,878 casos de fiebre tifoidea y en el 2005 fueron 31,266. En 2002 el número de decesos por tifoidea fue de 112 ¹.

Estos datos se consideran un estimado, ya que no hay registro preciso en nuestro país. El problema se debe a que un gran número de personas tanto en las ciudades como en el campo no consultan al médico además de practicar la automedicación y el uso de métodos terapéuticos alternativos a la medicina; cuando las personas acuden al médico, y se diagnostica en función de las manifestaciones clínicas, en la mayoría de los casos los métodos diagnósticos existentes son costosos, complicados y requieren de instalaciones y equipo especiales para su ejecución. El tratamiento con antibióticos es común mejorando rápidamente, provocando la suspensión del tratamiento; ésta situación favorece el establecimiento de portadores asintomáticos que mantienen focos infecciosos en la comunidad.

2.2.2 Tratamiento y prevención

2.2.2.1 Antibióticos

La fiebre tifoidea se puede tratar con antibióticos. Sin embargo, la aparición de cepas con resistencia múltiple a antibióticos se está convirtiendo en un problema global serio. Algunas de las regiones donde estas cepas resistentes se han multiplicado incluyen el subcontinente Indio, Vietnam, Latinoamérica, y Egipto. Desde 1948 hasta la década de 1970 se utilizó ampliamente el cloranfenicol en todo el mundo, y en algunos países en vías de desarrollo, todavía es considerado el tratamiento estándar. Sin embargo, se

han generado cepas de *S. typhi* resistentes al cloranfenicol. Lo anterior, unido al hecho de que el fármaco produce numerosos efectos colaterales incluyendo anemia aplásica, ha llevado a la búsqueda de nuevos fármacos. La amoxicilina, el cotrimazol y el trimetoprim-sulfametoxazol son tan eficaces como el cloranfenicol, y son seguros para el tratamiento en niños, sin embargo, en algunos lugares se han aislado cepas resistentes por lo que actualmente las quinolonas como la ciprofloxacina y las cefalosporinas de segunda y tercera generación son los fármacos de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Desafortunadamente, estos fármacos son caros, en el caso de los países en desarrollo no se encuentran al alcance de la mayoría de la población y representan una carga sustancial para los presupuestos sanitarios de estos países, por lo que la prioridad es la prevención de la enfermedad y por lo tanto la generación y empleo de vacunas ¹⁰¹.

2.2.2.2 Vacunas contra la fiebre tifoidea

Además de la higiene, la estrategia de elección para la prevención de enfermedades infecciosas es la vacunación. La primera inmunización experimental con una suspensión de microorganismos vivos de *S. typhi* fue realizada en conejos por Frankel y Simmons en 1886. Posteriormente se efectuó en ratones por Bauner y Pfeiffer en 1887. Klikovich empleó bacterias muertas con el mismo propósito. Esto indujo a Wright en Inglaterra y a Pfeiffer y Kolle en Alemania, a emplear por primera vez en 1897, una vacuna inactivada para la inmunización en humanos. Cuando estas vacunas se aplicaron en la India, Egipto, Italia y Sudáfrica, se observó una disminución significativa de la morbilidad, así como la disminución de los síntomas en los individuos vacunados que desarrollaron la enfermedad³⁵.

En 1925, Besredka propuso el empleo de vacunas aplicadas por vía oral, elaboradas a partir de bacterias completas. El efecto de las mismas fue evaluado por el ejército francés, donde desafortunadamente se presentó alto índice de mortalidad en los individuos vacunados³⁵. Las vacunas tifoídicas hechas a base de bacterias muertas continuaron utilizándose durante décadas sin conocerse su efecto protector real, ya que se carecía de modelos experimentales para analizar su eficacia, además de que no se lograba correlacionar el efecto protector con algún indicador serológico.

Las vacunas diseñadas contra la fiebre tifoidea se dividen en tres clases:

- a. Vacunas de bacterias muertas: vacuna parenteral K (muerta por acetona) y vacuna parenteral L (muerta por calor-fenol).

En 1955, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realizaron estudios de campo en Yugoslavia, Guyana, Polonia y la Unión Soviética, con el objetivo de analizar la eficacia de las vacunas elaboradas a base de células completas de *S. typhi* muertas con acetona (vacuna K) y calor-fenol (vacuna L). Estos estudios demostraron que la vacuna K fue la mejor y la protección era mayor cuando se aplicaban dos dosis⁴⁰. Posteriormente se demostró que la vacuna K confirió un 79-88% de protección, mientras que la vacuna L indujo una protección del 51-77%⁶¹.

El hecho de que estas vacunas parenterales presentaron efectos secundarios indeseables como son fiebre, malestar general, eritema en el lugar de la vacunación y dolor, además de la inducción de una baja inmunidad celular¹⁵, ya no se utilicen en la actualidad, motivando a la búsqueda de nuevas vacunas.

- b. Vacuna de bacteria atenuada: vacuna oral Ty21a.

La vacuna atenuada de *S. enterica* serovar Typhi Ty21a, fue desarrollada por Germanier y se obtuvo mediante mutagénesis química³⁶. A partir de la cepa tipo silvestre, por tratamiento con el agente mutagénico nitrosoguanidina, se seleccionó una mutante (galE) que careció completamente de la actividad enzimática uridin difosfato (UDP-galactosa 4-epimerasa), esta enzima participa en la síntesis de galactosa que forma parte del antígeno O del LPS⁷³. Cuando se crece esta cepa en la ausencia de galactosa, no expresa el antígeno O. En cambio, en presencia de galactosa exógena es metabolizada por otras enzimas, pero debido a la carencia de la enzima, se acumula un exceso de galactosa-1-fosfato y UDP-galactosa, que ocasiona una acumulación de intermediarios que mata a la bacteria por lisis. Posteriormente también se encontró que la cepa Ty21a no es capaz de sintetizar al antígeno Vi³⁴.

La eficacia de esta vacuna se comprobó en estudios de campo realizados durante 1978-1990. En Egipto, niños de 6 a 7 años recibieron un esquema que incluía tres dosis en una semana, previa neutralización de la acidez gástrica con 1 g de NaHCO₃. Se encontró que esta vacuna indujo una

protección del 96% de la población vacunada al cabo de 3 años de seguimiento⁹⁸. Cuando se aplicó en Chile, bajo una diferente formulación: tres dosis de la vacuna liofilizada administrada durante una semana en cápsulas cubiertas resistentes a ácido, confirió una protección del 67% durante 3 años y del 63% de protección por un periodo de 7 años⁶⁰. Estas diferencias en la protección conferida por esta vacuna en Egipto y Chile, pueden atribuirse no sólo a la diferente formulación y fondo genético de la población de estudio, sino al hecho de que en Chile la incidencia de la fiebre tifoidea es el doble (103/100,000 habitantes) en comparación con Egipto (46,/100,000 habitantes)⁶¹. Esto sugiere que probablemente la infección y los mecanismos de transmisión de la enfermedad difieren entre los dos países.

A finales de los 80's el Instituto Suizo de Vacunas y Sueros obtuvo una formulación nueva que consistió en dos partes: una que contenía la dosis de la vacuna liofilizada y otra que contenía un amortiguador. Se mezclan los dos contenidos en 100 ml de agua y se ingiere la suspensión. Para comparar la eficacia de esta formulación se realizó un estudio comparativo en Santiago de Chile⁶² y otro paralelo en Indonesia⁹². Esta vacuna administrada en suspensión resultó ser más efectiva que la vacuna en cápsulas, sin embargo, los mejores resultados se encontraron con 4 dosis⁶². En los 90's se aceptó el uso de esta formulación en muchos países.

Estudios posteriores demostraron que la respuesta inmune inducida por la vacunación con Ty21a consiste en el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el antígeno O. En voluntarios se encontró que la vacuna induce la generación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ antígeno-específicos de memoria, además se presentó la expresión de moléculas de migración (integrina β -7)⁶⁷. Estos resultados fueron confirmados posteriormente y además se observó la presencia de células T CD8⁺ efectoras, productoras de IFN- γ con capacidad de destruir a las células infectadas⁸⁶.

No obstante, sus desventajas son la necesidad de 3-4 dosis y la generación de protección corta lo que hace que se requiera un refuerzo cada 5 años^{32,73}.

c. Vacuna de subunidades: vacuna parenteral a base del antígeno capsular Vi.

El polisacárido Vi es un homopolímero lineal del ácido α -1,4-2-desoxi-2-N- acetilgalactosaminurónico que cubre a la bacteria como un antígeno capsular. Los primeros estudios se remontan al año 1934 cuando Felix y Pitt reportaron la presencia del antígeno Vi en cepas de *S. enterica* serovar Typhi aisladas de pacientes con fiebre tifoidea, así como la presencia de anticuerpos dirigidos contra dicho antígeno en el suero de estos mismos pacientes^{29,29}. El antígeno Vi es un factor de virulencia que impide el reconocimiento de anticuerpos anti-antígeno O, evitando la activación de la cascada del complemento y fagocitosis⁶⁴. La participación del antígeno Vi en la generación de protección la mostró Landy en 1954, cuando logró purificar el antígeno Vi y encontró que aunque fue capaz de inducir respuesta de anticuerpos, no confirió protección en ensayos experimentales de reto en chimpancés y voluntarios⁵⁷. Este resultado controversial obtuvo una respuesta años más tarde, el antígeno Vi que purifico perdió los grupos O-acetilo y N-acetilo, sugiriendo que la forma nativa le confieren la inmunogenicidad a este polisacárido^{100,58}. En 1974, Wong logró purificar al antígeno Vi sin desnaturalización y realizó los primeros estudios de inmunogenicidad, en modelos experimentales¹⁰². Finalmente, durante los 80's Robbins desarrolló dos preparaciones del antígeno Vi no desnaturalizado, uno fue hecho por el Instituto Nacional de la Salud de EU (NIH) y otro por el Instituto Merieux en Lyon, Francia. La seguridad y la inmunogenicidad de ambas preparaciones se evaluaron en estudios de campo. Debido a que la preparación del Instituto Merieux contenía 0.2% de LPS y no causó efectos adversos, se optó por utilizarse para estudios de campo posteriores⁹⁵. En estudios de campo en Nepal y Sudáfrica, los resultados señalaron que cuando se administró el antígeno Vi por vía subcutánea, no solamente indujo elevados títulos de anticuerpos, sino que confirió una protección del 72% y 64% en Nepal y Sudáfrica respectivamente^{2,99}.

Esta vacuna es una de las más empleadas en el mercado, se administra a las personas que van a viajar a las zonas endémicas de fiebre tifoidea. El esquema de inmunización consiste en una dosis subcutánea de 25 μ g, en personas mayores de 2 años, y la generación de protección se observa a los 7-10 días posteriores de la inmunización^{55,60}. Sin embargo, la desventaja del polisacárido Vi es la de ser un antígeno timo-independiente que no induce la

generación de memoria inmunológica^{55,66}. Por esta razón, se requieren refuerzos cada 3 años. Además, como otros polisacáridos, el antígeno Vi es marcadamente menos inmunogénico en niños y bebés menores de 24 meses en quienes genera una respuesta de anticuerpos débil y de corta duración⁶⁶.

Estos hallazgos en torno a las desventajas de las vacunas que actualmente se disponen contra la fiebre tifoidea como lo son la inducción de corta inmunidad, cepas patógenas carentes de la expresión del antígeno Vi y cepas resistentes a múltiples antibióticos, han motivado al desarrollo de nuevas vacunas. Para que una vacuna sea exitosa, ésta debe inducir una alta protección de larga duración al cabo de dos semanas después de su aplicación, cuando mucho la aplicación de 1-2 dosis de la vacuna preferentemente por vía oral, cutánea o intranasal y su elaboración a gran escala sin necesidad de almacenamiento en refrigeración⁶³.

Por lo anterior, surge la necesidad de caracterizar nuevos antígenos que podrán ser empleados en la generación de nuevas vacunas contra la fiebre tifoidea, entre los antígenos inmunodominantes que presenta *Salmonella* se encuentran las proteínas de membrana externa llamadas porinas.

2.3 Proyecto PAL-ISIPOR. Características Generales.

2.3.1 Porinas de *Salmonella typhi*

2.3.1.1 Localización celular

Las porinas son las principales proteínas de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas y por cada bacteria se expresan 10^5 moléculas de porinas⁷⁶. Poseen pesos moleculares de 36-42 kDa, por lo tanto 10^6 - 10^9 bacterias expresan una concentración de porinas de 500 ng ml^{-1} a $20 \text{ } \mu\text{g ml}^{-1}$ (0.02 - 0.8 mM)³¹.

2.3.1.2 Estructura

La estructura cuaternaria de las porinas está compuesta por trímeros de subunidades idénticas de forma cilíndrica semejante a la estructura de un barril (FIGURA 2). La entrada del poro la delimitan las largas prolongaciones del cilindro que, al inclinarse hacia el centro del canal, restringen su acceso. A la mitad de la altura, el diámetro del poro se reduce por el doblamiento de una de sus paredes hacia el interior. Esta zona de restricción determina el paso de las

moléculas de diferente tamaño y polaridad. El poro se vuelve a abrir y conserva sus dimensiones hacia el otro extremo, el cual se dirige hacia el espacio periplásmico de la bacteria¹⁹.

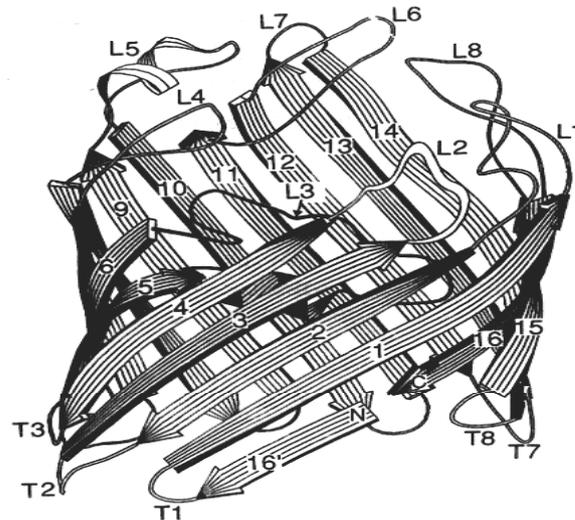


FIGURA 2. Modelo tridimensional de la porina OmpF de *E. coli*. Estructura definida por cristalografía de rayos X a una resolución de 2.4 Å. Tomado de Cowan, S. W. y col. L, asas externas; T, asas internas; N, extremo amino terminal; C, extremo carboxilo terminal.

Hasta el momento sólo se disponen de las estructuras cristalográficas de las porinas OmpF y PhoE de *E. coli* efectuadas a 2.4 Å y 3.0 Å respectivamente¹⁹, donde se observa en la unidad estructural (monómero) la forma un barril o cilindro con estructuras β plegadas formadas por 16 regiones de hojas anti-paralelas enlazadas con sus extremos por 8 asas larga externas y 8 asas cortas hacia el espacio periplásmico, también presentan algunas α -hélices intercaladas (FIGURA 3). El cilindro se forma al cerrarse las estructuras β formando una especie de círculo mediante un enlace iónico entre el extremo carboxilo de la hoja β -16 y el extremo amino de la hoja β -1, ambos son residuos de alanina y fenilalanina muy conservados entre las porinas. Aunque se ha logrado la cristalización de la porina OmpC de *E. coli* (4.0 Å) y *S. typhi* (7.0 Å), ambos cristales son inestables para su difracción por rayos X debido a la impureza de las preparaciones proteicas, principalmente por la contaminación con LPS, entonces por el momento no se disponen de datos exactos sobre la estructura terciaria y cuaternaria de la porina OmpC^{4,54}.

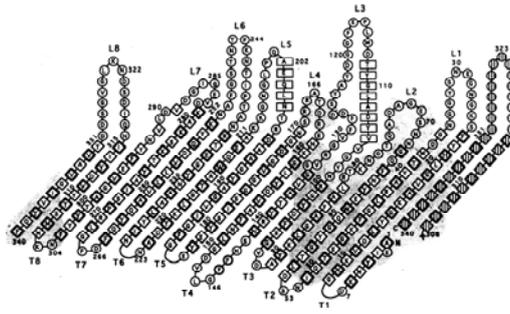


FIGURA 3. Estructura secundaria de la porina OmpF de *E. coli*. Estructura definida mediante el código de aminoácidos de una letra. Los aminoácidos dentro de un rombo representan a la hojas β -plegadas (en negritas si el residuo se encuentra en disposición externa), los rectángulos muestran a los residuos contenidos en las regiones de α -hélices y los círculos señalan a los aminoácidos que conforman a las asas. Las dos últimas hojas β -plegadas están repetidas para indicar la estructura cíclica de la porina. Tomado de Cowan, S. W. y col. L, asas externas; T, asas internas.

En el centro del barril se forma un canal inclinado con respecto al eje longitudinal, el cual esta rodeado por dos cinturones de aminoácidos aromáticos que por su interacción con la membrana le permiten anclarse a la misma¹⁸. La entrada del poro está restringida por las asas largas y disparejas que se extienden hacia el centro generando un diámetro de 11 Å a 19Å. La salida del poro al espacio periplásmico, en cambio, tiene dimensiones de 15 x 22 Å y esta definida por las vueltas β . El mayor número de modificaciones en la secuencia proteica entre las diferentes porinas se localiza en las 8 asas externas, y por lo tanto son éstas las responsables de la diferencia en el tamaño de entrada de los poros¹⁸.

En la FIGURA 4 se representa la estructura de las porinas en forma tridimensional, donde puede apreciarse la disposición espacial del trímero en una vista superior.

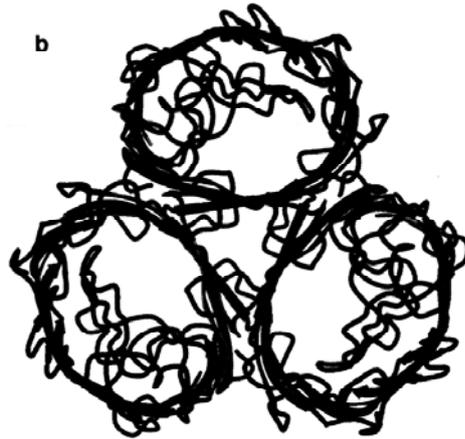


FIGURA 4. Modelo tridimensional de la porinas. Disposición espacial propuesta para las porinas basado en la estructura definida por cristalografía de rayos X, en vista superior del trímero.

La presencia del LPS es importante para el ensamblaje de las porinas en el espacio periplásmico para posteriormente incorporarse en forma de trímeros en la membrana externa de la bacteria. Esto se concluye por el hecho de que cepas mutantes de *E. coli* carentes en la expresión del antígeno O no son capaces de expresar a las porinas OmpC y OmpF en su membrana, mientras que la expresión de OmpA no se alteró⁸². La interacción del LPS con las PME, la logró documentar Ferguson y cols por primera vez al cristalizar FhuA a 2.7 Å de resolución. FhuA es una proteína constituida por 22 regiones β -plegadas antiparalelas que la bacteria emplea como receptor para el hierro-ferricromo. A esta proteína de membrana externa se le asocia una molécula de LPS en unión no covalente a la región transmembranal de FhuA³⁰. Ambas evidencias sugieren que el LPS es una molécula muy importante en la conformación estructural de las PME.

2.3.1.3 Funciones

La función de las porinas es la de ser uno de los principales componentes activos de la membrana externa porque funcionan como un filtro molecular que permite el paso de nutrientes y simultáneamente son una barrera hacia antibióticos, sales biliares, defensinas, etc. Se ensamblan como trímeros y forman poros o canales que permiten la difusión inespecífica de pequeñas moléculas hidrofílicas (nutrientes) al interior de la bacteria. Las

estructuras de las porinas presentan una gran estabilidad al efecto de sales biliares y son altamente resistentes a la acción de algunas proteasas⁷⁶.

2.3.1.4 Patrón de expresión

En *S. typhi*, la expresión de OmpC es siempre más abundante comparado con OmpF, a pesar de las condiciones de cultivo³.

La expresión de los genes de OmpC y OmpF es dependiente de un tercer locus, OmpB. Este locus contiene dos genes OmpR y EnvZ. OmpR actúa en los promotores de OmpC y OmpF como regulador positivo. EnvZ es requerido para la expresión de OmpC y OmpF.

2.3.1.5 Historia del candidato a vacuna "ISIPOR"

Previamente Calderón et al en 1986 habían cuantificado por ELISA los anticuerpos de pacientes con fiebre tifoidea, encontrando que éstos eran principalmente anti-porinas, anti-flagelina y en mucha menor cantidad anti-LPS¹¹.

En la búsqueda de nuevos antígenos capaces de inducir protección contra esta enfermedad en 1988 Isibasi et al purificaron las Proteínas de Membrana Externa (PME) de *S. typhi*, y utilizando como modelo ratones inoculados intraperitonealmente con *S. typhi* suspendida en mucina demostrando que 30µg de PME eran capaces de inducir una protección del 100% contra 500DL₅₀ de *S. typhi*⁴⁵.

Salmonella typhimurium es una subespecie de *Salmonella enterica* patógeno de ratón, lo que Kuusi et al en 1979 mostraron fue que la inmunización de ratones con porinas de una cepa rugosa (SH5014) de *S. typhimurium* aumentaban la dosis letal media de *S. typhimurium* silvestre⁵⁶. Estos datos, sumados a la creciente información sobre la estructura de la membrana externa, sugerían que estas proteínas tenían un papel importante en la protección contra *S. typhi*. En 1989 Ortiz et al demostraron por medio de inmunoelectroforesis, que aun cuando la membrana externa de *S. typhi* contiene más de 10 proteínas diferentes, los sueros de los pacientes con fiebre tifoidea, tanto en fase aguda como convaleciente reconocen principalmente 2 proteínas cuyos pesos moleculares corresponden a las porinas⁷⁷. Verdugo-

Rodríguez et al en 1993 también describieron la presencia de anticuerpos específicos para PME en pacientes con diagnóstico de fiebre tifoidea.

Tras esta observación, Isibasi et al⁴⁶, purificaron las porinas de *S. typhi*, por el método de Nikaido modificado⁷⁶ y demostraron que la inmunización con 10µg de estas proteínas inducen una protección del 90% frente a 500DL₅₀ de *S. typhi*.

Finalmente, mediante la clonación de OmpC de *S. typhi* en una cepa de *E. coli* carente de porinas propias (UH302) y su posterior purificación, Isibasi et al demostraron que la inmunización con 10µg de OmpC induce sólo el 40% de protección frente a 100DL₅₀ de *S. typhi* por lo que se hacía evidente la necesidad de ambas porinas para inducir la protección observada anteriormente⁵. Para descartar que esta disminución en la protección fuera efecto de la clonación, se purificaron las proteínas OmpC y OmpF de cepas mutantes de *S. typhi* STYC172 y STYF302 carentes de la expresión de OmpC y OmpF respectivamente⁶⁹, y se observó que la protección inducida por cada porina por separado no es suficiente para alcanzar la de la mezcla purificada de la cepa silvestre (datos obtenidos en la UIMIQ sin publicar).

En 1988, Isibasi et al demostraron que los anticuerpos inducidos por la inmunización con PME, tenían un papel importante en la protección contra *S. typhi*. Al hacer transferencias pasivas de suero de conejo inmunizado con PME, obtuvieron un 100% de protección contra 100DL₅₀ en el modelo de ratón²⁴.

Más tarde también describieron 2 epitopos reconocidos por los linfocitos B en la región 247-254 y 286-292 de la porina OmpC de *S. typhi*⁴⁷ y Paniagua-Solís et al confirmaron que estos epitopos se encuentran expuestos en la superficie de la bacteria y que los anticuerpos obtenidos contra estas regiones mediante la inmunización de péptidos sintéticos, que reconocieron a su antígeno en la superficie de la bacteria⁵².

En 1995 Singh et al describieron los epítopos de la porina OmpC de *S. typhimurium* encontrados en las asas externas, al igual que los epitopos de *S. typhi*, en la región de menor homología. Una pregunta importante sobre la respuesta inmune humoral inducida por las porinas es su capacidad de inducir memoria. Este tema fue abordado recientemente por Secundino et al. que demostró que los anticuerpos inducidos por la inmunización de 10µg de porinas

y una reinmunización con la misma dosis inducen anticuerpos de clase IgM e IgG y sus subclases, estos títulos de anticuerpos se mantienen durante toda la vida del ratón. Además en este mismo estudio se evalúa la capacidad de estos anticuerpos para reconocer su antígeno sobre la superficie bacteriana y su actividad bactericida la cual se mantiene también durante toda la vida del ratón⁹¹. Finalmente, Singh et al demostraron que la inmunización intraperitoneal de porinas inducía también la producción de IgA. En conjunto, todos estos resultados han demostrado que las porinas son capaces de inducir una respuesta humoral sistémica y de mucosas, memoria que perdura a lo largo de la vida del ratón, y además que estos anticuerpos son funcionales y juegan un papel importante en la protección contra la infección con *S. typhi* en el modelo de ratón.

La importancia de la respuesta celular para controlar y eliminar patógenos intracelulares como *S. typhi* se encuentra bien documentada⁷¹. Por ello varios estudios se han centrado en la capacidad de las porinas para inducir una respuesta de tipo celular. Sin embargo la mayoría del conocimiento en este campo ha sido obtenido con porinas de *S. typhimurium*, por ejemplo Matsui y Arai demostraron la especificidad de esta respuesta, ya que sólo las porinas de *S. typhimurium* y no las de *S. enteritidis* o *E. coli* fueron capaces de inducir la hipersensibilidad en ratones inmunizados con *S. typhimurium*⁷². Gupta et al, más recientemente encontraron que la inmunización con porinas de *S. typhimurium* evita la apoptosis inducida en linfocitos T CD4+ durante la infección en ratones con esta bacteria³⁹. Con respecto a las porinas de *S. typhi*, en 1983 González et al demostraron que la inmunización de ratones con PME de *S. typhi* inducen una respuesta celular específica contra porinas ya que las células de bazo de los ratones inmunizados proliferan al ser estimuladas con porinas de *S. typhi*³⁷. Para observar si esta respuesta dependía del fondo genético del ratón, es decir, del haplotipo de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el que se presentaban los péptidos de las porinas, González et al, inmunizaron con PME de *S. typhi* ratones de diferentes haplotipos y midieron la capacidad de proliferación de las células de bazo al ser estimuladas con porinas, encontrando que la mejor respuesta se obtiene en ratones H-2^k y H-2^a, después en H-2^b y la menor en H-2^d.³⁸ Más recientemente, Martín Orozco et al demostraron que macrófagos

activados con IFN γ , durante la infección con *S. typhimurium*, producen péptidos capaces de unirse a moléculas del MHC I K^b.⁶⁸ Finalmente, Díaz Quiñónez reportó dos epitopos reconocidos por los linfocitos T CD8⁺ de la porina OmpC (132-RNTDFFGL y 73-ENTNGRSL) de *S. typhimurium* restringidos a moléculas de clase I K^b capaces de inducir una respuesta citotóxica *in vitro*. Cabe mencionar que ambos epitopos se encuentran presentes también en la porina OmpC de *S. typhi*²⁴.

Un avance que sugirió fuertemente que las porinas son un antígeno relevante en la respuesta celular contra *S. typhi* en humanos, fue cuando Blanco et al mostraron que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) tanto de pacientes con fiebre tifoidea como de voluntarios inmunizados con la vacuna de Germanier (*S. typhi* atenuada cepa Ty21a)³⁶ eran capaces de proliferar tras la estimulación con porinas de *S. typhi*.⁹

Una de las estrategias utilizadas fue la producción de un inmunoabsorbente a base de anticuerpos anti porinas realizado por Pelayo et al⁷⁹. Otra estrategia fue la utilización del método de Nikaido modificado por Isibasi, que reduce la contaminación de LPS del 4% por el método de Schnaitman⁸⁹ al 0.02%³¹.

Por otro lado la estrategia utilizada por López-Macias fue la inmunización con DNA conteniendo el gen de OmpC de *S. typhi*, que además de inducir la producción de anticuerpos específicos anti OmpC en ratones, evita la contaminación con LPS⁶⁵.

El mayor avance realizado en este campo es el de Salazar-González et al quienes desarrollaron el proceso de purificación de las porinas bajo las Buenas Prácticas de Manufactura, cumpliendo con un riguroso control analítico. El siguiente paso fue la administración en humanos iniciando su evaluación como vacuna en voluntarios sanos. Los ensayos demostraron que la inmunización con 10 μ g de porinas es segura, y suficiente para inducir la producción de anticuerpos específicos, con capacidad bactericida, además de una respuesta celular tipo Th1 en humanos⁸⁵

	V a c u n a d o s n =
	1
	1
Reacciones sistémicas	
Fiebre(\geq 38°C)	0
Dolor de cabeza	1
Malestar estomacal	0
Escalofrío	0
Náusea	1
Vómito	1
fatiga	0
Artralgia	2
Reacciones locales	
Dolor	9
Eritema	4
Induración	6
Irritación	4
Inflamación	1

Tabla 5 Reacciones adversas en los voluntarios vacunados con ISIPOR ⁸⁵

2.3.2 El adyuvante PAL (PapMV Antibody Long lived response)

2.3.2.1 El Virus del Mosaico de la Papaya

El Virus del Mosaico de la Papaya (PapMV) es un miembro de la familia de los potexvirus (Koenig 1971 que infecta las hojas de *Carica papaya* (papaya) ²⁷ EL virion filamentosos, con una longitud de 500nm y 15nm de diámetro, está compuesto de 1,400 subunidades de proteína de la cápside del virus (CP) alrededor del RNA genómico⁹⁴. El genoma del PapMV está compuesto de 6,656 nucleótidos y su secuencia se encuentra disponible en bases de datos con un número de acceso NC_001748. El genoma codifica 5

genes como son 1 gen de replicación, 3 genes para proteínas de bloque y la CP. La secuencia de CP de cepa silvestre consta de 215 aminoácidos de longitud, tiene un peso molecular de 23,000Da que encapsula la molécula de ARN de cadena sencilla⁹⁶.

La construcción del virus tiene 35 subunidades por 4 giros de la hélice, formando una estructura helicoidal ⁹⁶. El virión tiene un estructura cuasicristalina, con una superficie altamente organizada y repetitiva⁹⁷.

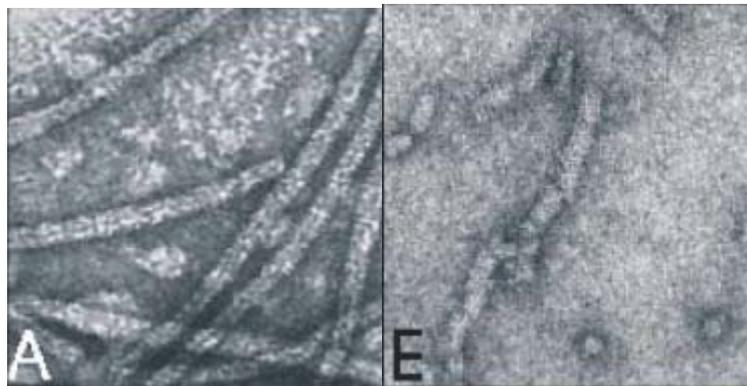


FIGURA 5 Estructura del PAL (A) y PAL con OmpC de *S. typhi*.

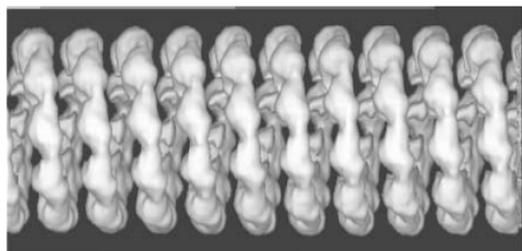


FIGURA 6 Estructura de la PAL por criomicroscopía. Las proteínas CP que están ordenadas en forma cristalina y repetitiva

2.3.2.2 Respuesta inmune generada por el adyuvante

Los virus vegetales no son infecciosos para los mamíferos (referencia art elispot). Diferentes virus vegetales (TMV, CPMV, etc)²⁷ han sido utilizados como plataformas de expresión de péptidos heterólogos de interés en vacunación. Mediante Biología Molecular, se clonó la CP del PapMV y se

produjo de manera recombinante utilizando como sistema de expresión *E. coli*. La CP al igual que la proteína de cápside de otros virus tiene la propiedad de autoensamblarse en forma de partículas semejantes a virus (VLPs). Estos VLPs son estables a la desnaturalización por temperatura al igual que el virus silvestre.

Con el desarrollo de esta estrategia, se generaron VLP PapMV expresando el péptido E2 de HCV (PAL-E2). PAL-E2 está compuesta de la secuencia de la glicoproteína del virus Hepatitis C E2 fusionada en el extremo 5' del gen de la CP insertada en un vector que produjo la construcción HCV E2 fusionada en el carboxilo terminal de la CP²³.

La ventaja entre las vacunas de subunidades y las de péptidos es que al crear VLP con afinidad hacia la subunidad se crea una plataforma para la unión de la subunidad formando una estructura compleja, ordenada y repetitiva, la cual puede favorecer una elevación en la inmunogenicidad de la subunidad favoreciendo una activación del sistema inmune innato y adaptativo⁴⁸.

En esta estrategia, se realizaron estudios de protección en ratones, conjugando VLP del PapMV y la OmpC de *S. typhi* donde se observó que un porcentaje de supervivencia de un 30% más alto después de un reto con 100DL50 y 500DL50 de *S. typhi*. (Acosta et al manuscrito en preparación)

Para el desarrollo de PAL (VLP) – ISIPOR (Porinas de *S. typhi*) se tomaron como referencia las propiedades de PAL como inmunoestimulador al favorecer la activación del sistema inmune innato mediante la producción de citocinas y la agregación de dominios lipídicos (Acosta et al datos por publicar) y en cuanto a las propiedades de las porinas de *S. typhi* de mostrar ser antígenos capaces de activar a la respuesta inmune innata también, ya que al ser captadas por macrófagos inducen la señalización a través de TLR2 y TLR4 provocando en Células Dendríticas la expresión de moléculas coestimuladoras, moléculas de Clase II y de activación,²⁰ promoviendo que la respuesta de anticuerpos se conserve⁹¹; lo que podría proporcionarle características de una vacuna ideal, como son la activación de células presentadoras de antígeno, así como la activación de linfocitos T y B, además de obtener una estructura más estable difícil de degradar permitiendo la persistencia del antígeno en su forma nativa para inducir inmunidad de larga duración.

2.4 El candidato a vacuna PAL-ISIPOR

2.4.1 Protocolos efectuados para la evaluación de la farmacología

El desarrollo de este adyuvante que formará parte del candidato a vacuna, ha sido producto de la investigación básica así como la implementación de desarrollo tecnológico. Este proyecto se convirtió en un descubrimiento, el cual, por tener la capacidad de ser producido de forma industrial y tener una utilidad en la población para poder ser utilizado en vacunas, ha sido protegido bajo los lineamientos de la Propiedad Intelectual en la patente realizada por Denis Leclerc, Nathalie Majeau, Phillippe Tessier and Constantino III Roberto López Macías, con el nombre de: Immunogen- carrier as adjuvant, Número 15810-1USPR 2003 de EUA.

PAL-ISIPOR, está formado por porinas de *S. typhi* y el adyuvante PAL ya que se considera un buen candidato para realizar estudios clínicos y por los antecedentes de protección mencionados anteriormente. No obstante se necesita diseñar los estudios pre-clínicos de laboratorio para determinar la farmacología. Los ensayos consisten en la elección de la vía de administración, las condiciones ideales para la formulación del conjugado, la evaluación de la respuesta inmune producida por el conjugado así como los ensayos de toxicología del conjugado, lo que dará pauta para la realización de estudios clínicos de Fase 1 en humanos.

2.5 Sistemas de Calidad

2.5.1 ISO 9000 Concepto y Evolución

La Organización Internacional de Normalización (ISO) es una federación mundial de organismos nacionales de normalización. Su finalidad es promocionar la normalización de las actividades relacionadas con ella para agilizar el intercambio de bienes, servicios y estimular la cooperación a nivel científico, económico, tecnológico e intelectual, todo ello a nivel mundial.

La ISO realiza normas y guías internacionales integrando los intereses de usuarios, fabricantes, comunidades científicas y gobiernos. Establece también, guías y normas para evaluar la conformidad. Mediante el Comité de Evaluación de la Conformidad (CASCO), ISO elabora los requisitos para la certificación de productos y sistemas, las condiciones para la acreditación de

organismos de certificación de sistemas, de personal, de productos y para acreditar laboratorios de calibración y ensayos ¹⁶.

La familia de normas ISO 9000 es la más conocida internacionalmente entre las normas publicadas por la ISO. Este conjunto de normas describe los procedimientos para llevar a cabo la gestión de la calidad y el armado de los correspondientes sistemas de la calidad y mejora continua en una organización.

En 1987 se publicó la primera versión de las normas ISO 9000. Estas normas fueron el reflejo del consenso a nivel mundial de los especialistas en este tema. Dentro de la ISO se creó en 1979 un comité técnico denominado Comité Técnico N° 176 (ISO/TC "Gestión de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad") encargado de elaborar normas genéricas y de aplicación a nivel mundial, sobre esta temática.

En 1994 concluyó la primera revisión de las mismas (ISO 9000:1994) y luego se realizó una segunda revisión publicada en diciembre de 2000 (ISO 9000:2000)¹⁶.

Uno de los objetivos de esta revisión era de asegurar que las normas pudieran aplicarse a todo tipo y tamaño de organizaciones. También se intentaba evitar la divulgación de normas de sistemas de gestión de la calidad para sectores específicos. Más allá de esto el Comité ISO/TC 176 elabora programas particulares de gestión basados en las normas ISO 9000:2000, para algunos sectores que lo necesiten. Para la revisión, se tuvieron también en cuenta otras iniciativas, como las bases para los premios nacionales de calidad y de los programas de gestión total de la calidad.

Las versiones anteriores de la ISO 9000 se basaron en una lista de requisitos que una organización estaba obligada a cumplir. Existía una flexibilidad muy estrecha que ocasionaba conflictos en las organizaciones, principalmente en las de servicios, que eran incapaces de cumplir con los requisitos de actividades que ellos no necesitaban desarrollar.

En las nuevas normas, se solicita a la organización expresar lo que realiza, identificar los procesos que utiliza y posteriormente, demostrar cómo un sistema de calidad funciona de manera efectiva.

Al emplear este enfoque, existe menos burocracia reflejándose en la reducción de los requisitos de documentación en la ISO 9000:2000.

Otra de las modificaciones importantes en la ISO 9001 es que se trata de una norma de “gestión de calidad” y no solamente de “aseguramiento de calidad”. Esto conlleva a establecer más allá de un conjunto de actividades planeadas y sistemáticas realizadas por una empresa para brindar confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad, sino que se enfoca al logro de resultados en relación a los objetivos de la calidad, para satisfacer las necesidades, expectativas y requerimientos de las partes interesadas.

2.5.2 Estructura de la ISO 9000:2000

La familia de normas ISO 9000 citadas a continuación se ha elaborado para asistir a las organizaciones, cualquiera sea su tipo y tamaño, para la implementación y la operación de sistemas de gestión de la calidad eficiente ¹⁶.

- La norma ISO 9000 describe los fundamentos del sistema de gestión de la calidad y especifica la terminología empleada en el sistema de gestión de la calidad.
- La norma ISO 9001 especifica los requisitos para el sistema de gestión de la calidad aplicable a toda organización que necesite manifestar su capacidad para suministrar productos que cumplan con los requisitos de sus clientes y los reglamentarios, donde su objetivo es aumentar la satisfacción del cliente.
- La norma ISO 9004 proporciona las directrices que considera tanto la eficacia como la eficiencia del sistema de gestión de la calidad. El objetivo de esta norma es la mejora del desempeño de la organización y la satisfacción de los clientes y de otras partes interesadas.
- La norma ISO 19011 facilita la orientación relativa a las auditorías de sistema de gestión de la calidad y de gestión ambiental.

El conjunto de estas normas establece los conocimientos necesarios del sistema de gestión de la calidad, que facilitan la mutua comprensión en el comercio nacional e internacional.

Esta tercera edición de la norma ISO 9001 anula y reemplaza la segunda edición ISO 9001:1994 así como las normas ISO 9002: 1994 e ISO 9003:1994.

La norma ISO 9000 está dividida en dos partes, en la primera se explica los doce fundamentos del sistema de gestión de calidad. En la segunda parte se describen los términos y las definiciones de los sistemas de calidad, divididos en 10 secciones que se refieren a los términos relativos a la calidad, la gestión, la organización, al proceso y al producto, a las características, a la conformidad, a la documentación, a la auditoría, y al aseguramiento de la calidad para los procesos de medición.

En la versión 2000 se consideró necesario darle un enfoque de proceso, para tener más cuidado en todos los pasos realizados para crear el producto estén dirigidos a la satisfacción del cliente, dando mayor valor a la prevención en lugar de corrección, entendiendo que todos los procesos de producción, inspección, calidad y de apoyo deben estar integrados como parte de un gran proceso.

2.5.3 Sistema de Gestión de Calidad

El sistema de gestión de calidad se define como el conjunto de elementos mutuamente relacionados para establecer políticas y objetivos con el fin de dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

El modelo de sistema de gestión de calidad basado en procesos se ilustra en la FIGURA 10 en donde se muestra que el cliente juega el papel central para la definición de los requisitos como elementos de entrada ¹⁶.



FIGURA 7 Modelo del Sistema de Gestión de Calidad basado en procesos ¹⁶.

Para la realización de los procesos pueden incluirse las actividades mencionadas en el ciclo de Deming. Este ciclo se basa en 4 acciones principales Planificar – Hacer – Verificar – Actuar (PHVA). PHVA puede describirse de la siguiente forma:

- Planificar: es el establecimiento de los objetivos y procesos requeridos para obtener resultados satisfactorios para el cliente y también con las políticas de la organización.
- Hacer: implantar los procesos.
- Verificar: elaborar la medición de los procesos y del producto así como realizar el seguimiento con respecto a las políticas, objetivos y los requisitos para el producto, además de informar sobre los resultados obtenidos.
- Actuar: Diseñar y aplicar las acciones para obtener la mejora continua en el desempeño de los procesos

Así como existe un ciclo PHVA de manera general en el modelo, en cada parte de los procesos dentro de la organización, por ejemplo, responsabilidad de la dirección, debería considerarse un ciclo interno de manera que en cada parte tenga incluido un ciclo PHVA, para que en un contexto general toda la organización establezca la mejora continua.

Este ciclo PHVA, puede aplicarse a nivel de equipo, de manera que cada grupo de trabajo tenga su ciclo de mejora el cual incluya una planeación de actividades, realización de las mismas, la verificación de que se están llevando a cabo conforme a los planes establecidos, medición, análisis y mejora para así determinar el crecimiento del grupo de trabajo y con el proceso completo.

Para lograr la integración también debe existir una escala personal utilizando este ciclo para lograr superación, estableciendo perspectivas personales, lo que se desea a futuro para alcanzar metas, y posteriormente jugar con toda esta información en el ciclo PHVA y así obtener mejora.

Al desarrollar un sistema de calidad, es necesario planear las acciones que se llevarán a cabo para determinar cómo puede ser la estructura del sistema de calidad.

2.5.4 Los Principios de Gestión de Calidad

Se define un principio de calidad como una idea fundamental amplia, para la dirección y operación de una organización, que tiende al desarrollo de la mejora continua a largo plazo, empleando el enfoque hacia el cliente y atendiendo de manera simultánea las necesidades de todas las partes interesadas. Estos principios de calidad son los cimientos para lograr la calidad¹⁶. Estos principios se despliegan a través de los distintos elementos de la norma, participando como alimentadores del sistema como planes o lineamientos fundamentales^{17,75}.

Los Principios de Calidad son los siguientes:

1. Organización enfocada al cliente.

El cliente es la razón por la cual las organizaciones existen. Si el cliente no efectuara la compra, el proceso llevado a cabo para obtener el producto, empleando las técnicas, equipos y personal, serían inútiles, por lo que los esfuerzos deben estar dirigidos a lograr su satisfacción.

2. Liderazgo.

Los líderes son parte medular en el sistema de calidad. Los líderes son responsables de crear un entorno que propicie que la organización realice productos de calidad y también deben contribuir al crecimiento y mejoramiento de la organización. En la organización se debe establecer una cadena de liderazgo en la que participen personas de todos los niveles de la organización.

3. Participación del personal.

El involucramiento del personal se requiere para alcanzar los objetivos de calidad en donde debe participar el director de la organización hasta el último de los empleados, sin importar cuál sea la actividad que desempeña.

4. Enfoque basado en procesos

La mejor forma de obtener los resultados esperados es plantear las actividades como proceso. Recordemos que un proceso es un conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, mediante las cuales transforman elementos de entrada en salida. Mediante este principio se evitan procesos aislados realizando una interrelación para obtener productos de calidad.

5. Enfoque de sistema para la gestión

La organización es un conjunto de procesos relacionados como un sistema constituido por actividades, personal y recursos que tienen que administrarse como un solo proceso, con el objetivo fundamental de la mejora continua de la organización y satisfacción del cliente.

6. Mejora continua

La mejora continua se tiene que dar comparando el desempeño de la propia organización a través del tiempo y luego compararse con los competidores. La comparación de la evolución que se tiene a través del tiempo proporciona una valiosa ayuda y constituye la pieza angular de la mejora.

7. Enfoque basado en hechos para la toma de decisión

La toma de decisiones se basa en el análisis de los datos y la información disponible.

8. Relaciones mutuamente beneficios con el proveedor

Las organizaciones tienen proveedores y éstos están íntimamente relacionados con el éxito de la organización y deben tratarse como socios, reconociendo la necesidad de ambos de la existencia y participación del otro, de tal modo que la relación sea de beneficio mutuo.

2.5.5 Requisitos Generales del Sistema de Gestión de Calidad

Para desarrollar el enfoque de proceso, la norma aconseja realizar las siguientes actividades:

- Identificar los procesos necesarios.
- Determinar la secuencia y las interacciones.
- Determinar los métodos para operarlos y controlarlos.
- Asegurar la disponibilidad de información para la operación y darles seguimiento.
- Medirlos, analizarlos, darles seguimiento y mejorarlos.

Para la identificación de los procesos necesarios, se debe iniciar con un análisis de cuáles son los que se realizan en la organización. Éste análisis incluye a los procesos internos como externos que afectan la calidad del producto, como el diseño, sistema de calibración, servicio de auditoría, etc. Si

se identifican de manera adecuada, se podrá crear mecanismos para mantener el control de cada uno de ellos.

- Los requisitos de la documentación

Cuando se comienza a diseñar y desarrollar un sistema de calidad, es fundamental realizar una planeación para determinar la estructura del sistema de calidad ⁷⁵.

La documentación se utiliza para tener por escrito cuáles son las mejores prácticas de una empresa. La nueva versión de la norma ISO 9000 establece que la documentación deber servir como un medio para obtener la calidad mediante la realización de un sistema de documentación sencillo, evitando trámites burocráticos, lentos e inflexibles.

La organización también define sus procesos, sus procedimientos y sus interrelaciones.

A través del procedimiento del **control de documentos**, se define cuáles son los documentos que afectan la calidad del producto.

Mediante el procedimiento de **registros de calidad** se definen las evidencias de los resultados de los procesos.

Con el **procedimiento de no conformidad** se obtiene, mediante los registros de calidad, la detección, corrección de defectos.

Con el **procedimiento de acciones correctivas** se logra la no recurrencia de defectos comenzando con la mejora.

Con el **procedimiento de acciones preventivas** se detectan las causas de no conformidad potenciales.

Es decir, la norma se enfoca principalmente en los resultados del proceso que en la documentación, cerrando el ciclo de mejora utilizando los procedimientos mencionados.

- La pirámide de la documentación

A continuación se muestra una pirámide que podría servir como ejemplo de los niveles de documentación que se requieren en el sistema de calidad. No es requisito de la norma tener exactamente esos niveles, y el tamaño de cada uno de ellos dependerá de las necesidades de la organización.

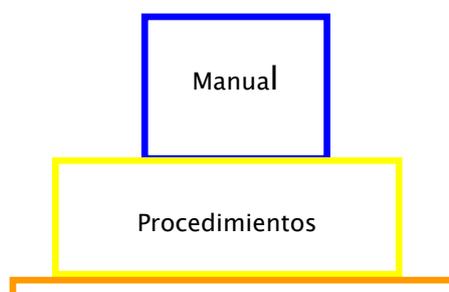


FIGURA 8 Pirámide de Documentación

El manual de Calidad

Es necesario elaborar un manual de calidad que describa la manera general las políticas de calidad de la organización, que incluya los procedimientos de calidad o una referencia a ellos, la descripción de las interacciones de los procesos del sistema de gestión de calidad. La norma solicita también que cite la justificación y detalles de las exclusiones permitidas¹⁶. Es requisito que exista la política y los objetivos de calidad documentados, que pueden estar incluidos en el mismo manual.

El control de documentos.

Como ya se ha mencionado, es fundamental llevar a cabo un análisis del tamaño de los documentos, el control de los mismos, la complejidad de los procesos y la capacitación del personal.

El control de los registros de calidad.

Es importante registrar lo que ha sucedido durante la ejecución de los procesos de sistema calidad y para ello se utilizan los registros.

2.5.6 Trascendencia de utilizar la ISO 9000: 2000 como estándar de calidad

Para la realización del candidato a vacuna, se necesita el diseño de un proceso donde se incluyen operaciones que van desde el diseño de instalaciones, control de insumos, realización de procedimientos estándar de operación (PEO), un sistema de documentación, el desarrollo de protocolos para los ensayos no-clínicos así como su reporte, la promoción de la prevención desarrollando un programa de control de cambios, de tal forma que

se pueda asegurar que todo este proceso cuenta con la evidencia documentada adecuada para determinar si se realiza de forma consistente.

La filosofía de la ISO 9000 basada en el ciclo de Deming es la base central de este proyecto, ya que al realizarse en un laboratorio de investigación, en un contexto académico, promueve la realización de estrategias, que teniendo como parámetro los principios de la gestión de calidad, promueven la utilización de las buenas prácticas de laboratorio y de documentación mejorando todas las operaciones de manufactura y control de calidad del candidato a vacuna así como los protocolos de los ensayos preclínicos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para realizar Estudios Clínicos de Fase 1 en humanos se requiere que la producción del candidato a vacuna se desarrolle bajo un sistema de buenas prácticas de manufactura que permita la obtención de un producto seguro para su aplicación en humanos y que cumpla con las regulaciones nacionales e internacionales. Para esto es necesario el diseño y desarrollo del sistema de documentación que contenga los procedimientos y protocolos para la el desarrollo, producción y control de la vacuna candidata.

4. HIPÓTESIS

Un sistema de documentación basado en la norma ISO 9000:2000 permitirá el desarrollo, producción y control de PAL-ISIPOR la vacuna candidata con las características que permitan su uso en humanos y que cumpla con las normas nacionales e internacionales.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Construir el sistema de documentación que permita el desarrollo, producción y control de PAL-ISIPOR con las características necesarias para su estudio en humanos cumpliendo con las normas nacionales e internacionales.

5.2 Objetivos Específicos:

Desarrollo de un manual de aseguramiento y control de calidad para la UIMIQ que permita el desarrollo y la implementación de las siguientes operaciones:

Las medidas de bioseguridad para el personal de la UIMIQ.

El respeto de los principios éticos en la investigación en animales y en humanos.

El diseño, desarrollo y producción de vacunas experimentales con transparencia.

Los procedimientos para asegurar un adecuado uso de las áreas de infraestructura de la UIMIQ.

El desarrollo las vacunas experimentales mediante el uso de buenas prácticas estableciendo PEOs, registros de producción y control analítico.

Resolver las acciones correctivas y tomar acciones preventivas necesarias.

Asegurar el cumplimiento de los PEOs de la UIMIQ para todos los estudios preclínicos de laboratorio, realizados para el desarrollo de las vacunas experimentales.

Asegurar el cumplimiento de los PEOs de la UIMIQ para la producción de todos los lotes de vacunas experimentales y de productos intermedios.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Para desarrollar el manual de calidad de PAL-ISIPOR se emplearon los siguientes estándares:

Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9001-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001).

Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. *sistema de gestión de calidad. vocabulario* (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, México, 2001).

Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 211. Buenas Prácticas de Laboratorio para productos farmacéuticos terminados

Buenas Prácticas de Manufactura para industrias e importadores. Salud Canadá

Proy NOM-059 SSA1 Buenas Prácticas de Manufactura

Código Federal de Regulación. FDA. (1980 y 1984) USA. Título 21 Capítulo 1 Sección 610.11, 610.12 y 620.101.

Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 sección 58. Buenas prácticas de laboratorio estudios no- clínicos. Revisado abril 1, 2001, USA

Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 sección 58. Buenas prácticas de laboratorio para la industria. FDA/ORA guías de cumplimiento.

Manual de aseguramiento de calidad y procedimientos estándar de operación para la producción y control de calidad de la vacuna contra la fiebre tifoidea a base de porinas de *Salmonella typhi* 9,12 Vi:d para la aplicación en humanos (Fase 1). Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

7. RESULTADOS.

EL MANUAL DE CALIDAD

Se desarrolló el Manual de Aseguramiento y Control de Calidad como lineamiento de las actividades y la forma de ejecutarlas para producir el candidato a vacuna PAL-ISIPOR con las características necesarias para su uso en humanos y cumpliendo con las regulaciones nacionales e internacionales. Los elementos que forman el manual se dividieron en las siguientes secciones:

La primera sección del manual corresponde al sistema de administración, diseñada por la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad están los procedimientos dirigidos a todo el personal en materia de bioseguridad y la utilización de la infraestructura. Contiene también los pasos para la realización de PEO, así como las actividades relacionadas con el personal, las compras, la preparación y emisión de Documento Maestro de Producción (DMP) y la Orden de Producción.

En la segunda sección de procedimientos generales; dirigida al personal encargado del diseño, desarrollo y producción de la vacuna experimental, se encuentran las operaciones relacionadas al ingreso y sanitización en cada área de producción, la técnica de vestido, la preparación de medios de cultivo y soluciones; la esterilización y descontaminación del material de producción.

La tercera sección se diseñó para el personal de producción y (secciones sexta a décima) contendrá los procedimientos de producción de los productos intermedios (una vez analizado los DMP de la producción de porinas y PAL se procederá a realizar los PEO de cada fase del proceso). Se divide en dos partes: la producción del producto intermedio No. 1 correspondiente a la producción de porinas de *S. typhi*. La segunda parte corresponde al producto intermedio No. 2 correspondiendo a PAL.

La cuarta sección corresponderá a los procedimientos para la producción de conjugado.

La quinta sección será para los controles del proceso de producción, caracterización y liberación del producto intermedio No.1.

La sexta tendrá los controles del proceso de producción, caracterización y liberación del producto intermedio No.2.

La séptima sección corresponderá a los procedimientos de control del producto a granel

La octava sección será para los procedimientos de control del producto terminado.

La novena sección estará diseñada para los procedimientos para identificación, liberación y estabilidad del producto terminado

La décima sección dirigida al personal encargado del diseño y desarrollo de la vacuna experimental contiene los procedimientos para la operación, calibración, mantenimiento y limpieza de los equipos. Este apartado se ha comenzado a realizar, cuya primera actividad fue la realización del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos empleados en la producción, no obstante aún hace falta la realización de la validación de éstos equipos, que junto con el DMP será realizado en un futuro próximo.

La décimo-primer sección incluye los ensayos no clínicos para realizar al candidato a vacuna, así como la documentación relacionada con el resultado de estos ensayos.

El manual desarrollado se encuentra en el anexo 1 de esta tesis.

8. DISCUSIÓN.

El desarrollo de un sistema de documentación bajo la norma ISO 9000:2000 ha permitido un cambio importante en el sistema de trabajo de la UIMIQ, incrementando en general la calidad de los procesos tanto de investigación como de producción. Previos al desarrollo de esta tesis, la situación en la UIMIQ era la siguiente: Con respecto a la documentación, existe una manual de aseguramiento y control de calidad para la vacuna candidata ISIPOR, el cual describe la producción de las porinas y controles analíticos, no obstante la producción de porinas se limitó al uso para investigación por lo que algunos procedimientos quedaron obsoletos. Los cambios en el proceso de producción no fueron documentados, así, la transmisión de las modificaciones se hizo de forma oral dando origen a inconsistencias en los lotes producidos. Se pudieron identificar deficiencias en diferentes partes del proceso y en las medidas de seguridad lo que finalmente se traducía en que varios lotes no cumplieron con las especificaciones del producto terminado y tuvieron que ser desechados sin que se identificaran claramente las fallas.

El personal de la UIMIQ involucrado en la producción de porinas está compuesto de estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado que realizan sus estudios en el campo de la inmunología y que utilizan a estas proteínas como modelos experimentales para sus trabajos. Desafortunadamente el entrenamiento en el proceso de documentación en estos estudiantes no es considerado primordial en sus cursos.

Con base en este análisis se diseñó la estrategia para la construcción del sistema de documentación que permita el desarrollo, producción y control de PAL-ISIPOR con las características necesarias para su estudio en humanos cumpliendo con las normas nacionales e internacionales.

Primero se formó la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC en la UIMIQ cuyo objetivo es organizar y coordinar todas las actividades del diseño y desarrollo de la vacuna candidata. Sus metas son homogenizar el sistema de documentación, que permita que los responsables del control y aseguramiento de calidad puedan monitorear y reportar a las autoridades tales como el Director de la UIMIQ, el Director Científico y a las

agencias reguladoras el historial de cada lote. Esto permitirá que los procedimientos y los protocolos desarrollados garanticen la consistencia de la producción de la vacuna PAL-ISIPOR lote por lote. La unidad permitirá determinar las causas de los problemas en la producción, la mejora continua del proceso y el cumplimiento de la normatividad correspondiente (SSA, FDA). La unidad QA/QC tiene también como responsabilidad documentar todo los cambios y desviaciones en los protocolos aprobados o en los PEO, permitiendo la transparencia en el diseño, desarrollo y producción de la vacuna candidata.

Otro de los aspectos que contempla la Unidad QA/QC es de revisar el reporte final de los protocolos de estudio para asegurar que el reporte describa de manera exacta los métodos y los PEOs utilizados en los estudios no-clínicos de laboratorio.

Como segundo punto se establecieron los PEOs necesarios para la producción de PAL-ISIPOR, estos documentos fueron aprobados y distribuidos al personal involucrado en este proceso, también se organizó un sistema de actualización anual de los mismos.

Se formó un comité de bioseguridad que se encuentra elaborando el manual con las medidas necesarias para realizar el trabajo cuidando la integridad del personal y las acciones a tomar en caso de accidentes. El personal se encuentra en continua capacitación para el desempeño de sus actividades bajo los preceptos de bioseguridad, El director científico promueve el cuidado personal, de las instalaciones, materiales, equipos y herramientas para garantizar la seguridad del grupo de trabajo.

Se desarrolló el Manual de Aseguramiento y Control de Calidad como lineamiento de las actividades y de la forma de ejecutarlas para producir el candidato a vacuna PAL-ISIPOR con las características necesarias para su uso en humanos y cumpliendo con las regulaciones nacionales e internacionales.

En materia de bioseguridad, se modificó el área de planta piloto para el trabajo con *Salmonella typhi* que es un patógeno cuya manipulación es clasificada por la OMS en nivel de bioseguridad tipo 2. La planta piloto fue dotada con las medidas de bioseguridad tipo 2, se proporcionó una campana de un gabinete de bioseguridad clase A II para reducir los riesgos de contaminación y se fijaron las normas de trabajo, acceso y confinamiento de la cepa bacteriana. Toda esta información acerca de la infraestructura de la

UIMIQ, la bioseguridad, la identificación de áreas y puertas así como las actividades desarrolladas en cada una de las áreas se encuentra documentada, esto facilita el trabajo y ha incrementado la consistencia de los lotes producidos y la calidad del producto.

Con respecto a los materiales, se mejorado considerablemente el control de los insumos: su adquisición, distribución almacenamiento y desecho ha sido regulada y ha permitido mejorar la calidad de la producción evitando también retrasos por falta de material o desperdicios innecesarios.

El control y registro sobre los equipos tiene como objetivo de adquirir consistencia en la producción proporcionando la calibración, limpieza y el mantenimiento preventivo y correctivo necesarios para el funcionamiento adecuado de éstos. También se ha diseñado el programa de entrenamiento para que el personal pueda manipular los equipos de manera apropiada y puedan registrar y reportar las fallas de éstos. Los equipos serán sometidos al proceso de validación próximamente.

Las compras es una de las operaciones más críticas ya que la calidad de los productos, su arribo en tiempo y en las condiciones apropiadas representan factores importantes para la calidad de la vacuna. El PEO en donde establecen los procedimientos para la solicitud de materiales deja claras las especificaciones, cantidad, números de lote, precio, así como condiciones de recepción y en caso de los equipos, número de inventario, presupuesto para la adquisición, la fecha de baja o traspaso, lo que facilita un mejor control de capital e insumos. Con esto se busca garantizar la consistencia de los lotes, evitar atrasos en la producción, evitar desperdicios innecesarios y manejar el presupuesto de manera más eficiente.

La efectividad de estos cambios se encuentra en evaluación, se compararán lotes producidos con el manual anterior y se compararán con los lotes utilizando las modificaciones establecidas en el nuevo manual. El nuevo manual será actualizado conforme se establezcan mejoras al proceso, los cambios serán evaluados uno por uno. Se han elaborado lotes de referencia que nos permitirán comparar la calidad de los productos nuevos. Se encuentra en proceso el establecimiento de la producción de biomasa en fermentador para mejorar los rendimientos de producción. También se está evaluando el uso de un homogenizador para aumentar el rendimiento de rompimiento de la

bacteria. Esperamos que estas estrategias incrementen el rendimiento de la producción de PAL-ISIPOR. Una vez determinadas las mejores condiciones de producción, se comenzará la producción de un nuevo lote de referencia con estas modificaciones para continuar con la producción de los siguientes lotes hasta que se consiga una producción consistente. Este tipo de producción nos permitirá el establecimiento de rangos de especificación tales como identidad, pureza y cantidad, que son datos fundamentales para realizar los estudios de toxicología y posteriormente los estudios clínicos de fase 1.

Para la purificación y preparación del producto terminado se diseñó dentro del laboratorio de producción de las vacunas experimentales un área limpia que cuenta con un sistema de aire filtrado. El área de producción se conecta con el área limpia por un exclusiva, en ésta se realizan operaciones como purificación, diálisis y dosificado del candidato a vacuna y sus componentes en un campa de flujo laminar, este sistema permite mayor seguridad para el producto.

La calificación de las áreas, la elaboración de los programas de sanitización se realizará en los próximos meses, se mantendrá un historial de cambios que colaboren en la mejora continua en la producción de la vacuna candidata. La separación de las operaciones así como el empleo de buenas prácticas de manufactura, permitirá un mejor manejo del producto disminuyendo las posibilidades de contaminación.

El desarrollo de los PEOs permite la descripción por escrito de forma detallada, simple y clara de las instrucciones para una operación, reduciendo el riesgo de error por la comunicación verbal y permite contar con el historial de producción de cada lote. La información se encuentra contenida en el Documento Maestro de Producción junto al anexo de controles analíticos y el reporte realizado por el responsable del control de calidad. En este se encuentran reportados las actividades realizadas, los resultados del proceso, las desviaciones y los motivos para que sean evaluadas por el Director Científico y la Unidad QA/QC y se determine el impacto científico y las acciones necesarias para el mejoramiento del proceso.

El procedimiento para la realización y liberación de la orden de producción así como el Documento Maestro de Producción permiten un mejor control de la producción. En estos quedarán documentados y serán analizados

los puntos críticos de cada proceso, los controles de pureza, identidad y cantidad, y se contrastará con los objetivos planteados, de esta forma, se garantizará la transparencia en el proceso de producción.

Para los ensayos pre-clínicos con animales experimentales, los protocolos contienen un registro de control de cambios, desarrollando el historial de lo realizado en los protocolos, permitiendo que el Director Científico y la Unidad QA/QC evalúen el impacto científico de cualquier desviación del protocolo, permitiendo en subsecuentes ocasiones la disminución en el número de desviaciones o incorporando las desviaciones que fueron útiles para mejorar el proceso.

La elaboración de un manual de calidad tipo ISO 9000: 2000 para la producción de la vacuna antitifoídica "PAI-ISIPOR" para su aplicación en humanos y su establecimiento en la UIMIQ ha sido un proceso largo que no se ha concluido. La implementación de este sistema dentro de un laboratorio dedicado a la investigación no ha sido fácil. Aunque el objetivo no fue el instaurar este sistema a toda la UIMIQ, se han incorporado al desarrollo de los proyectos de investigación, una nueva ideología y visión sobre cómo organizar el trabajo experimental. El personal de la UIMIQ ha contribuido de manera importante ya que ha mantenido una actitud abierta al proceso lo que ha permitido combinar y adaptar el sistema de calidad al proceso de investigación, los beneficios de esto se han constatado en ahorros en tiempo, recursos y en resultados más consistentes.

La implementación del sistema de calidad en el área de producción ha sido más fácil gracias a que el ambiente que rodea al área ha mejorado su funcionamiento. El que la UIMIQ cuente con un área trabajando bajo el sistema de calidad le permitirá traducir los descubrimientos producto de la investigación en invenciones con aplicación directa. El trabajo que aquí se reporta es parte fundamental de este proceso y representa un ejemplo de la adaptación y aplicación de los sistemas de calidad para el desarrollo tecnológico en un ambiente académico y de investigación.

9. CONCLUSIÓN

Se desarrolló un parte del Manual de Aseguramiento y Control de Calidad como lineamiento de las actividades y de la forma de ejecutarlas para producir el candidato a vacuna PAL-ISIPOR con las características necesarias para su uso en humanos y cumpliendo con las regulaciones nacionales e internacionales.

10. Bibliografía

1. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/SSA. <http://www.dgepi.salud.gob.mx> . 2004. Ref Type: Electronic Citation
2. Acharya,I.L. *et al.* Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1101-1104 (1987).
3. Alphen,W.V. & Lugtenberg,B. Influence of osmolarity of the growth medium on the outer membrane protein pattern of Escherichia coli. *J. Bacteriol.* **131**, 623-630 (1977).
4. Arockiasamy,A. & Krishnaswamy,S. Crystallization of the immunodominant outer membrane protein OmpC; the first protein crystals from Salmonella typhi, a human pathogen. *FEBS Lett.* **453**, 380-382 (1999).
5. az-Quinonez,A., Martin-Orozco,N., Isibasi,A. & Ortiz-Navarrete,V. Two Salmonella OmpC K(b)-restricted epitopes for CD8+-T-cell recognition. *Infect. Immun.* **72**, 3059-3062 (2004).
6. Baaden,M., Meier,C. & Sansom,M.S. A molecular dynamics investigation of mono and dimeric states of the outer membrane enzyme OMPLA. *J. Mol. Biol.* **331**, 177-189 (2003).
7. Biozzi,G., Howard,J.G., Halpern,B.N., Stiffel,C. & Mouton,D. The kinetics of blood clearance of isotopically labelled Salmonella enteritidis by the reticulo-endothelial system in mice. *Immunology* **3**, 74-89 (1960).
8. Bitar,R. & Tarpley,J. Intestinal perforation in typhoid fever: a historical and state-of-the-art review. *Rev. Infect. Dis.* **7**, 257-271 (1985).
9. Blanco,F. *et al.* Human cell mediated immunity to porins from Salmonella typhi. *Scand. J. Infect. Dis.* **25**, 73-80 (1993).
10. Bragg,P.D. & Hou,C. Organization of proteins in the native and reformed outer membrane of Escherichia coli. *Biochim. Biophys. Acta* **274**, 478-488 (1972).
11. Calderon,I. *et al.* Antibodies to porin antigens of Salmonella typhi induced during typhoid infection in humans. *Infect. Immun.* **52**, 209-212 (1986).
12. Caygill,C.P., Braddick,M., Hill,M.J., Knowles,R.L. & Sharp,J.C. The association between typhoid carriage, typhoid infection and subsequent cancer at a number of sites. *Eur. J. Cancer Prev.* **4**, 187-193 (1995).
13. Caygill,C.P., Hill,M.J., Braddick,M. & Sharp,J.C. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* **343**, 83-84 (1994).

14. Cheminay,C., Chakravorty,D. & Hensel,M. Role of neutrophils in murine salmonellosis. *Infect. Immun.* **72**, 468-477 (2004).
15. Collins,F.M. Cellular antimicrobial immunity. *CRC Crit Rev. Microbiol.* **7**, 27-91 (1978).
16. Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL. NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de Gestión de Calidad. Requisitos. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, (2001).
17. Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL. NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de Gestión de Calidad. Vocabulario. Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, México (2001).
18. Cowan,S.W. & Rosenbusch,J.P. Folding pattern diversity of integral membrane proteins. *Science* **264**, 914-916 (1994).
19. Cowan,S.W. *et al.* Crystal structures explain functional properties of two E. coli porins. *Nature* **358**, 727-733 (1992).
20. Cristina del Carmen Gil Cruz. Evaluación de la respuesta inmune innata inducida por las porinas de Salmonella enterica serovar Typhi. 2006. ENCB IPN.
Ref Type: Thesis/Dissertation
21. Crump,J.A., Luby,S.P. & Mintz,E.D. The global burden of typhoid fever. *Bull. World Health Organ* **82**, 346-353 (2004).
22. Datta,D.B., Arden,B. & Henning,U. Major proteins of the Escherichia coli outer cell envelope membrane as bacteriophage receptors. *J. Bacteriol.* **131**, 821-829 (1977).
23. Denis,J. *et al.* Immunogenicity of papaya mosaic virus-like particles fused to a hepatitis C virus epitope: Evidence for the critical function of multimerization. *Virology* (2007).
24. Diaz-Quinonez,A., Martin-Orozco,N., Isibasi,A. & Ortiz-Navarrete,V. Two Salmonella OmpC K(b)-restricted epitopes for CD8+-T-cell recognition. *Infect. Immun.* **72**, 3059-3062 (2004).
25. DiRienzo,J.M., Nakamura,K. & Inouye,M. The outer membrane proteins of Gram-negative bacteria: biosynthesis, assembly, and functions. *Annu. Rev. Biochem.* **47**, 481-532 (1978).
26. Dunlap,N.E., Benjamin,W.H., Jr., Berry,A.K., Eldridge,J.H. & Briles,D.E. A 'safe-site' for Salmonella typhimurium is within splenic polymorphonuclear cells. *Microb. Pathog.* **13**, 181-190 (1992).
27. Erickson,J.W. & Bancroft,J.B. The kinetics of papaya mosaic virus assembly. *Virology* **90**, 47-53 (1978).

28. Everest,P., Wain,J., Roberts,M., Rook,G. & Dougan,G. The molecular mechanisms of severe typhoid fever. *Trends Microbiol.* **9**, 316-320 (2001).
29. Felix,A. The preparation, testing and standardization of typhoid vaccine. *J. Hyg. (Lond)* **49**, 268-297 (1951).
30. Ferguson,A.D., Hofmann,E., Coulton,J.W., Diederichs,K. & Welte,W. Siderophore-mediated iron transport: crystal structure of FhuA with bound lipopolysaccharide. *Science* **282**, 2215-2220 (1998).
31. Galdiero,M., Vitiello,M. & Galdiero,S. Eukaryotic cell signaling and transcriptional activation induced by bacterial porins. *FEMS Microbiol. Lett.* **226**, 57-64 (2003).
32. Garmory,H.S., Brown,K.A. & Titball,R.W. Salmonella vaccines for use in humans: present and future perspectives. *FEMS Microbiol. Rev.* **26**, 339-353 (2002).
33. Garmory,H.S., Brown,K.A. & Titball,R.W. Salmonella vaccines for use in humans: present and future perspectives. *FEMS Microbiol. Rev.* **26**, 339-353 (2002).
34. Garmory,H.S., Brown,K.A. & Titball,R.W. Salmonella vaccines for use in humans: present and future perspectives. *FEMS Microbiol. Rev.* **26**, 339-353 (2002).
35. Germanier,R. Oral vaccination against enteric bacterial infections: an overview. *Infection* **12**, 138-142 (1984).
36. Germanier,R. & Fuer,E. Isolation and characterization of Gal E mutant Ty 21a of Salmonella typhi: a candidate strain for a live, oral typhoid vaccine. *J. Infect. Dis.* **131**, 553-558 (1975).
37. Gonzalez,C.R. *et al.* Lymphocytic proliferative response to outer-membrane proteins isolated from Salmonella. *Microbiol. Immunol.* **37**, 793-799 (1993).
38. Gonzalez,C.R. *et al.* Immune response to porins isolated from Salmonella typhi in different mouse strains. *Arch. Med. Res.* **26 Spec No**, S99-103 (1995).
39. Gupta,S. Priming of T-cell responses in mice by porins of Salmonella typhimurium. *Scand. J. Immunol.* **48**, 136-143 (1998).
40. Hejfec,L.B. *et al.* A controlled field trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR. *Bull. World Health Organ* **34**, 321-339 (1966).
41. Hindle,Z. *et al.* Characterization of Salmonella enterica derivatives harboring defined aroC and Salmonella pathogenicity island 2 type III secretion system (ssaV) mutations by immunization of healthy volunteers. *Infect. Immun.* **70**, 3457-3467 (2002).

42. Hook EW. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone (ed.), pp. 1700-1716(1990).
43. Hornick,R.B. *et al.* Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. 2. *N. Engl. J. Med.* **283**, 739-746 (1970).
44. Inouye,M. & Yee,M.L. Homogeneity of envelope proteins of Escherichia coli separated by gel electrophoresis in sodium dodecyl sulfate. *J. Bacteriol.* **113**, 304-312 (1973).
45. Isibasi,A. *et al.* Protection against Salmonella typhi infection in mice after immunization with outer membrane proteins isolated from Salmonella typhi 9,12,d, Vi. *Infect. Immun.* **56**, 2953-2959 (1988).
46. Isibasi,A. *et al.* Active protection of mice against Salmonella typhi by immunization with strain-specific porins. *Vaccine* **10**, 811-813 (1992).
47. Isibasi,A. *et al.* Role of porins from Salmonella typhi in the induction of protective immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **730**, 350-352 (1994).
48. Janeway,C.A., Jr. & Medzhitov,R. Innate immune recognition. *Annu. Rev Immunol.* **20**, 197-216 (2002).
49. Jap and Walian. Structure and functional mechanism of porins. *Physiol. Rev* **76**, 1073-1088 (1996).
50. Jepson,M.A. & Clark,M.A. The role of M cells in Salmonella infection. *Microbes. Infect.* **3**, 1183-1190 (2001).
51. Jones,B.D. & Falkow,S. Salmonellosis: host immune responses and bacterial virulence determinants. *Annu. Rev. Immunol.* **14**, 533-561 (1996).
52. Jorge Paniagua Solis *et al.* Predicted Epitopes of Salmonella Typhi OmpC Porin are exposed on the bacterial surface. *Immunology Infectious Diseases* 5. 26-8-1995.
Ref Type: Magazine Article
53. Keusch GT., pp. 671-676(1994).
54. Kim,H. Crystallization of OmpC osmoporin from Escherichia coli. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **54**, 1399-1400 (1998).
55. Klugman,K.P., Koornhof,H.J., Robbins,J.B. & Le Cam,N.N. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* **14**, 435-438 (1996).
56. Kuusi,N., Nurminen,M., Saxen,H., Valtonen,M. & Makela,P.H. Immunization with major outer membrane proteins in experimental salmonellosis of mice. *Infect. Immun.* **25**, 857-862 (1979).

57. Landy,M. Studies on Vi antigen. VI. Immunization of human beings with purified Vi antigen. *Am. J. Hyg.* **60**, 52-62 (1954).
58. Landy,M., JOHNSON,A.G. & WEBSTER,M.E. Studies on Vi antigen. VIII. Role of acetyl in antigenic activity. *Am. J. Hyg.* **73**, 55-65 (1961).
59. Levine M,M. Vaccines. Saunders Company (ed.), pp. 781-814 USA,1999).
60. Levine,M.M. *et al.* Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine* **17 Suppl 2**, S22-S27 (1999).
61. Levine,M.M., Ferreccio,C., Black,R.E., Tacket,C.O. & Germanier,R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev. Infect. Dis.* **11 Suppl 3**, S552-S567 (1989).
62. Levine,M.M., Ferreccio,C., Cryz,S. & Ortiz,E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomised controlled field trial. *Lancet* **336**, 891-894 (1990).
63. Levine,M.M. & Sztejn,M.B. Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. *Nat. Immunol.* **5**, 460-464 (2004).
64. Looney,R.J. & Steigbigel,R.T. Role of the Vi antigen of Salmonella typhi in resistance to host defense in vitro. *J. Lab Clin. Med.* **108**, 506-516 (1986).
65. Lopez-Macias,C., Lopez-Hernandez,M.A., Gonzalez,C.R., Isibasi,A. & Ortiz-Navarrete,V. Induction of antibodies against Salmonella typhi OmpC porin by naked DNA immunization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **772**, 285-288 (1995).
66. Lugtenberg,B. & Van,A.L. Molecular architecture and functioning of the outer membrane of Escherichia coli and other gram-negative bacteria. *Biochim. Biophys. Acta* **737**, 51-115 (1983).
67. Lundin,B.S., Johansson,C. & Svennerholm,A.M. Oral immunization with a Salmonella enterica serovar typhi vaccine induces specific circulating mucosa-homing CD4(+) and CD8(+) T cells in humans. *Infect. Immun.* **70**, 5622-5627 (2002).
68. Martin-Orozco,N., Isibasi,A. & Ortiz-Navarrete,V. Macrophages present exogenous antigens by class I major histocompatibility complex molecules via a secretory pathway as a consequence of interferon-gamma activation. *Immunology* **103**, 41-48 (2001).
69. Martinez-Flores,I., Cano,R., Bustamante,V.H., Calva,E. & Puente,J.L. The ompB operon partially determines differential expression of OmpC in Salmonella typhi and Escherichia coli. *J. Bacteriol.* **181**, 556-562 (1999).
70. Mastroeni,P. & Menager,N. Development of acquired immunity to Salmonella 1. *J. Med. Microbiol.* **52**, 453-459 (2003).

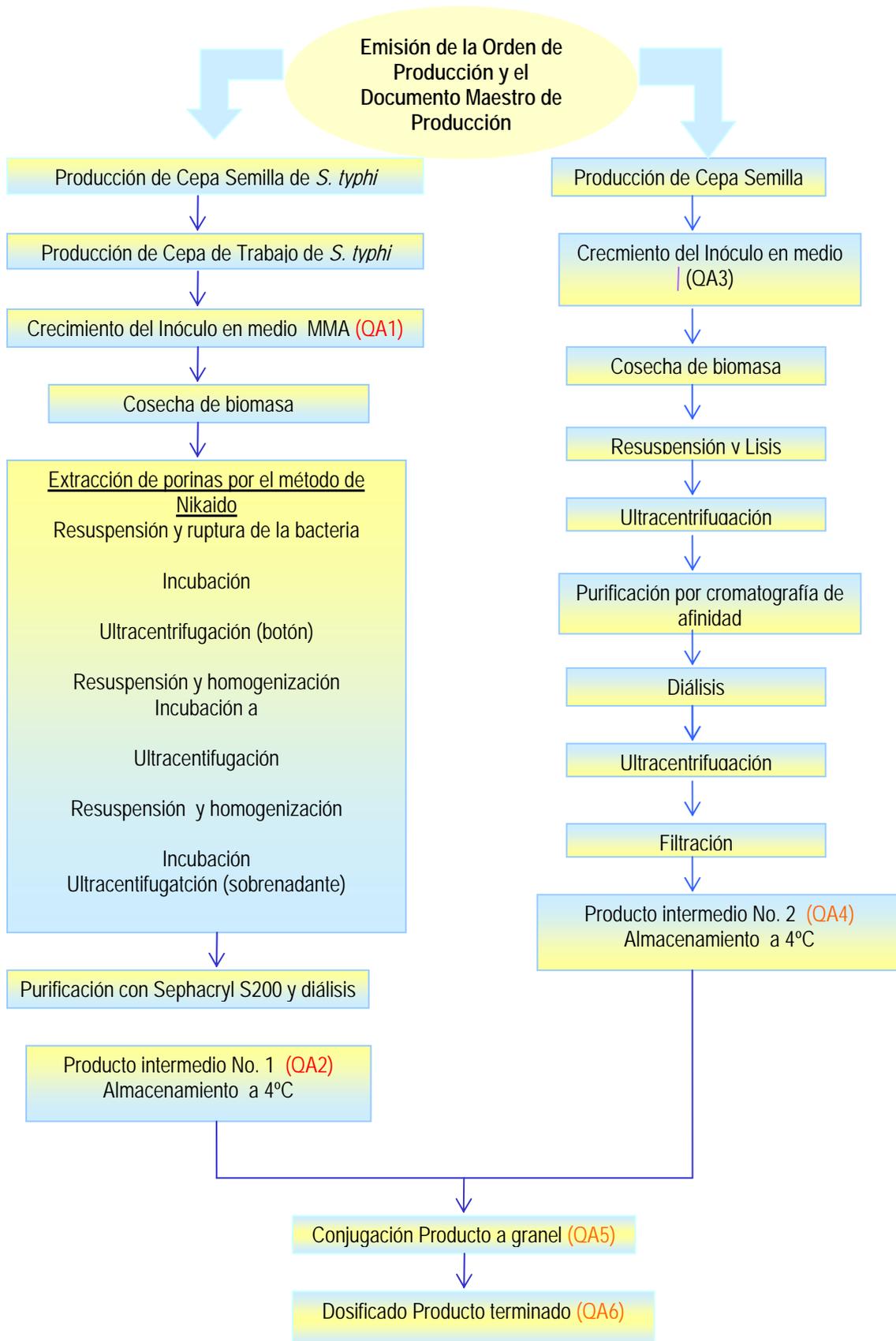
71. Mastroeni,P., Villarreal-Ramos,B. & Hormaeche,C.E. Role of T cells, TNF alpha and IFN gamma in recall of immunity to oral challenge with virulent salmonellae in mice vaccinated with live attenuated aro-Salmonella vaccines. *Microb. Pathog.* **13**, 477-491 (1992).
72. Matsui,K. & Arai,T. Specificity of Salmonella porin as an eliciting antigen for cell-mediated immunity (CMI) reaction in murine salmonellosis. *Microbiol. Immunol.* **33**, 1063-1067 (1989).
73. Merican,I. Typhoid fever: present and future. *Med. J. Malaysia* **52**, 299-308 (1997).
74. Monack,D.M., Navarre,W.W. & Falkow,S. Salmonella-induced macrophage death: the role of caspase-1 in death and inflammation. *Microbes. Infect.* **3**, 1201-1212 (2001).
75. Nava Carbellido Víctor Manuel & Jiménez Valadez Ana Rosa. ISO 9000:2000. Estrategias para implantar la norma de calidad para la mejora continua. Limusa. Grupo Noriega Editores, México (2005).
76. Nikaido,H. Proteins forming large channels from bacterial and mitochondrial outer membranes: porins and phage lambda receptor protein. *Methods Enzymol.* **97**, 85-100 (1983).
77. Ortiz,V., Isibasi,A., Garcia-Ortigoza,E. & Kumate,J. Immunoblot detection of class-specific humoral immune response to outer membrane proteins isolated from Salmonella typhi in humans with typhoid fever. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 1640-1645 (1989).
78. Osborn,M.J. & Wu,H.C. Proteins of the outer membrane of gram-negative bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **34**, 369-422 (1980).
79. Pelayo,R. *et al.* [Elaboration of an immunosorbent for the purification of porins from Salmonella typhi 9, 12, Vi:d]. *Arch. Invest Med. (Mex.)* **20**, 279-286 (1989).
80. Raupach,B. & Kaufmann,S.H. Immune responses to intracellular bacteria. *Curr. Opin. Immunol.* **13**, 417-428 (2001).
81. Raupach,B. & Kaufmann,S.H. Immune responses to intracellular bacteria 1. *Curr. Opin. Immunol.* **13**, 417-428 (2001).
82. Ried,G., Hindennach,I. & Henning,U. Role of lipopolysaccharide in assembly of Escherichia coli outer membrane proteins OmpA, OmpC, and OmpF. *J. Bacteriol.* **172**, 6048-6053 (1990).
83. Robertson,S.E., Mayans,M.V., El-Husseiny,A., Clemens,J.D. & Ivanoff,B. The WHO Vaccine Trial Registry. *Vaccine* **20**, 31-41 (2001).
84. Romero Cabello,R. Microbiología y Parasitología Humana. Ed.Panamericana (ed.), pp. 298-305(1999).

85. Salazar-Gonzalez,R.M. *et al.* Induction of cellular immune response and anti-Salmonella enterica serovar typhi bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever. *Immunol. Lett.* **93**, 115-122 (2004).
86. Salerno-Goncalves,R., Pasetti,M.F. & Sztein,M.B. Characterization of CD8(+) effector T cell responses in volunteers immunized with Salmonella enterica serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine. *J. Immunol.* **169**, 2196-2203 (2002).
87. Schmitges,C.J. & Henning,U. The major proteins of the Escherichia coli outer cell-envelope membrane. Heterogeneity of protein I. *Eur. J. Biochem.* **63**, 47-52 (1976).
88. Schnaitman,C.A. Comparison of the Envelope Protein Compositions of Several Gram-Negative Bacteria. *J. Bacteriol.* **104**, 1404-1405 (1970).
89. Schnaitman,C.A. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid, Triton X-100, and lysozyme on the morphology and chemical composition of isolate cell walls of Escherichia coli. *J. Bacteriol.* **108**, 553-563 (1971).
90. Schnaitman,C.A. Outer membrane proteins of Escherichia coli. 3. Evidence that the major protein of Escherichia coli O111 outer membrane consists of four distinct polypeptide species. *J. Bacteriol.* **118**, 442-453 (1974).
91. Secundino,I. *et al.* Salmonella porins induce a sustained, lifelong specific bactericidal antibody memory response. *Immunology* **117**, 59-70 (2006).
92. Simanjuntak,C.H. *et al.* Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet* **338**, 1055-1059 (1991).
93. Singh,M.K. & Choudhuri,G. Re: Dutta et al.-gallbladder cancer. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 936-937 (2003).
94. Sit,T.L., Abouhaidar,M.G. & Holy,S. Nucleotide sequence of papaya mosaic virus RNA. *J. Gen. Virol.* **70** (Pt 9), 2325-2331 (1989).
95. Tacket,C.O. *et al.* Safety and immunogenicity of two Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. *J. Infect. Dis.* **154**, 342-345 (1986).
96. Tollin,P., Wilson,H.R. & Young,D.W. X-ray diffraction evidence of the helical structure of narcissus mosaic virus. *J. Mol. Biol.* **34**, 189-192 (1968).
97. Tremblay,M.H. *et al.* Effect of mutations K97A and E128A on RNA binding and self assembly of papaya mosaic potexvirus coat protein. *FEBS J.* **273**, 14-25 (2006).
98. Wahdan,M.H., Serie,C., Cerisier,Y., Sallam,S. & Germanier,R. A controlled field trial of live Salmonella typhi strain Ty 21a oral vaccine against typhoid: three-year results. *J. Infect. Dis.* **145**, 292-295 (1982).

99. Wandel,G. Efficacy of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine in South Africa. *Vaccine* **15**, 1815 (1997).
100. Whiteside,R.E. & Baker,E.E. The Vi antigens of the Enterobacteriaceae. V. Serologic differences of Vi antigens revealed by deacetylation. *J. Immunol.* **86**, 538-542 (1961).
101. WHO. Background document: The diagnosis, treatment an prevention of typhoid fever. 2003.
Ref Type: Report
102. Wong,K.H., Feeley,J.C., Northrup,R.S. & Forlines,M.E. Vi antigen from Salmonella typhosa and immunity against typhoid fever. I. Isolation and immunologic properties in animals. *Infect. Immun.* **9**, 348-353 (1974).
103. World Health Organization. **Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever.** World Health Organization, (2003).
104. Yrlid,U. *et al.* In vivo activation of dendritic cells and T cells during Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. *Infect. Immun.* **69**, 5726-5735 (2001).

ANEXO I MANUAL DE ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE LA UIMIQ

DIAGRAMA DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE PAL-ISIPOR



ABREVIATURAS

CASCO	Comité de Evaluación de la Conformidad
CP	Proteína de cápsula
DL ₅₀	Dosis Letal 50
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
i.p.	Intraperitoneal
i.v.	Intravenosa
IFN- γ	Interferón Gama
IgG	Inmunoglobulina de cadena pesada γ
IgM	Inmunoglobulina de cadena pesada μ
IL-1	Interleucina 1
IL-18	Interleucina 18
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISO	Organización Internacional de Normalización
kDa	Kilodaltons
KDO	Acido 2-ceto-3-desoxioctulosónico
LPS	Lipopolisacárido
Omp	Outer membrane protein (proteína de membrana externa)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAGE-SDS	Electroforesis en Gel de Poliacrilamida en presencia de SDS
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PEO	Procedimiento Estándar de Operación
PME	Proteína de Membrana Externa
PHVA	Planear – Hacer – Verificar - Actuar
PME	Proteínas de Membrana Externa
PMN	Polimorfonucleares
SDS	Dodecil Sulfato de Sodio
<i>S. typhi</i>	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi
<i>S. typhimurium</i>	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UIMIQ	Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica
VLP	Partículas Semejantes a Virus

FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1. Representación esquemática de la organización molecular presente en la envoltura celular de las bacterias Gram-negativas.

FIGURA 2. Modelo tridimensional de la porina OmpF de *E. coli*. Estructura definida por cristalografía de rayos X a una resolución de 2.4 Å.

FIGURA 3. Estructura secundaria de la porina OmpF de *E. coli*. Estructura definida mediante el código de aminoácidos de una letra.

FIGURA 4. Modelo tridimensional de la porinas. Disposición espacial propuesta para las porinas basado en la estructura definida por cristalografía de rayos X, en vista superior del trímero.

FIGURA 5 Estructura del PAL (A) y (E) PAL con OmpC de *S. typhi*.

FIGURA 6 Estructura de la PAL por criomicroscopía. Las proteínas CP que están ordenadas en forma cristalina y repetitiva

FIGURA 7 Modelo del Sistema de Gestión de Calidad basado en procesos.

FIGURA 8 Pirámide de Documentación.

TABLA 1. Pruebas bioquímicas para la identificación de *S. typhi*.

TABLA 2. Características principales de las porinas presentes en algunas especies de la familia *Enterobacteriaceae*.

TABLA 3. Reacciones adversas en los voluntarios vacunados con ISIPOR.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos

PEO: sU-JG04-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior:

Página: 1/ 5

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer la forma de almacenar y recuperar los registros y datos en la UIMIQ

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento es un criterio administrativo para todo el personal de la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos

PEO: sU-JG04-01

Fecha efectiva:

Página: 2/5

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal involucrado en el diseño, desarrollo y producción de las vacunas experimentales conoce la existencia de este PEO. y cumple con su contenido.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE:

4.1 Documentos que deben ser almacenados

4.2 Orden de almacenamiento

4.3 Distribución

4.1 Documentos que deben ser almacenados

4.1.1 Todas las versiones aprobadas de los PEO y sus modificaciones, Documento Maestro de Producción instrucciones y registro (DMP), resultados de análisis biológicos y analíticos, decisiones implementadas de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad sobre los lotes, reporte de auditorias, documentación oficial intercambiada con las Agencias Regulatorias debe ser almacenada.

4.1.2 Todos los datos, protocolos, documentos, reporte final y especímenes (excepto aquellos obtenidos a partir de ensayos de mutagenicidad o especímenes como sangre, orina, heces fecales y fluidos biológicos) generados como resultado de un ensayo no-clínico de laboratorio debe ser retenidos.

4.1.3 Todas las publicaciones y comunicaciones científicas sobre tecnología, acuerdos de transferencia de material, acuerdos de confidencialidad, acuerdos de contrato de investigación y reportes y así como de colaboración deben ser retenidos.

4.2 Orden de almacenamiento

4.2.1 Los documentos debe ser almacenados en las siguiente secciones:

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos

PEO: sU-JG04-01

Fecha efectiva:

Página: 3/5

4.2.1.1 Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (PEO y sus modificaciones, distribución de PEO, las decisiones de la unidad sobre los lotes, disposición de producto para investigación, entrenamiento del personal, hojas de materiales y equipos, etc.).

4.2.1.2 Asuntos relacionados con las Agencias Regulatorias (reporte de auditorías, documentos intercambiados con agencias regulatorias, regulaciones oficiales y guías).

4.2.1.3 Manufactura (DMP, resultado de pruebas biológicas y analíticas).

4.2.1.4 Contratos y colaboración de investigación (protocolos de investigación y reportes, datos crudos, contratos, contribuciones, registros de encuentros científicos).

4.2.1.5 Propiedad Intelectual (documentos relacionados con patentes, publicaciones y comunicaciones científicas, acuerdos de confidencialidad, acuerdos de transferencia de material).

4.2.1.6 Estudios no-clínicos de laboratorio (protocolos de investigación y reportes, datos crudos y documentos oficiales).

4.2.1.7 Estudios clínicos (protocolos y reportes de investigación, folletos de investigación, investigaciones sobre nuevas aplicaciones del producto, registros clínicos de los pacientes).

4.2.2 En un Banco Maestro de Documentos (BMD) debe contener la localización e identificación para todos los documentos, y debe permitir la recuperación de los expedientes.

4.2.3 Cada análisis de la Unidad QA/QC de un lote debe ser colocado con el DMP instrucciones y registros (ver PEO sU-PG07-01) del mismo lote cuando los análisis estén completos.

4.2.4 La descripción precisa de la utilización de cada muestra de producto obtenida a partir de un lote debe ser documentada (ver PEO sJG08-01).

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos

PEO: sU-JG04-01

Fecha efectiva:

Página: 4/5

- 4.2.5 Cada protocolo de los estudios no clínicos de laboratorio deben ser colocados con el reporte del mismo estudio cuando haya terminado.
- 4.2.6 Cada reporte para análisis de control y aseguramiento de Calidad y estudios no clínicos de laboratorio deben incluir (anexos de que fueron archivados, notas a mano y datos colectados durante el estudio, la copia de la aprobación del protocolo por el Comité de protección a animales, estadísticas de datos crudos, tablas y figuras, desviaciones, revisiones y toda la información colectada durante el estudio).
- 4.2.7 El Agente de Control de Calidad está encargado de archivar la documentación (funciones como responsable del Control de Documentos Oficiales (COD)).
- 4.2.8 El COD y el Responsable de Asuntos Regulatorios son los únicos autorizados para acceder a los archivos.
- 4.2.9 No hay límite de tiempo para almacenar los documentos y materiales en los archivos.

5.0 DISTRIBUCIÓN

- 5.1 La distribución de los documentos es para personal autorizado
- 5.2 El Agente encargado de los Asuntos Regulatorios y el Agente COD son los encargados de distribuir los documentos.
- 5.3 El Agente encargado de los Asuntos Regulatorios tiene la autoridad para eliminar documentos.
- 5.4 Los documentos eliminados debe ser destruidos.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 6.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe informarse al Agente de Asuntos Regulatorios.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos

PEO: sU-JG04-01

Fecha efectiva:

Página: 5/5

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 Bibliografía:

- 8.1.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001).
4.2 – 4 procedimientos para controlar los registros de calidad
- 8.1.2 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 58. Buenas Prácticas de Laboratorio para productos estudios no-clínicos. Revisado 1 Abril 2001.
- 8.1.3 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 58. Buenas Prácticas de Laboratorio para la Industria. FDA/ORA Guías de Cumplimiento.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ)

PEO: sU-JG12-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/ 7

Escrito por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer los antecedentes en materia de líneas de investigación, académicos, desarrollo tecnológico y control de calidad del personal en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra al todo el personal que labora en la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 2/7

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Antecedentes Científicos

4.2 Antecedentes Académicos

4.3 Antecedentes en materia de Control de Calidad

4.4 Desarrollo de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad

4.1 Antecedentes Científicos

4.1.1 La UIMIQ se estableció desde 1981 en el Centro Médico Nacional, pero debido a los sismos de 1985, se mudó al Hospital de Ginecobstetricia No.4 (1985-86). Posteriormente (1986) fue albergada en el Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud hasta 1993 cuando finalmente retornó al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

4.1.2 Las líneas de investigación desarrolladas en la UIMIQ son:

4.1.2.1 *Estudios sobre los mecanismos de la respuesta inflamatoria involucrados en la generación de enfermedad.* Tiene como finalidad dotar al personal del instituto con conocimiento y herramientas diagnósticas y terapéuticas para el control de la inflamación que se desarrolla en un gran número de padecimientos ya sean de origen infeccioso, postquirúrgico o traumático. Proyectos: comportamiento molecular de mediadores inflamatorios como Hsp70, TREM-1, HMGB1, citocinas pro y anti-inflamatorias y moléculas de clase II del Complejo Principal de Histocompatibilidad, para la detección oportuna de problemas de índole infecciosa y como marcadores pronóstico.

4.1.2.2 *Estudio de la traducción de la respuesta inmune innata en memoria*

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 3/7

inmunológica y su aplicación en el desarrollo de vacunas y adyuvantes. Tiene como finalidad proporcionar al instituto con nuevos conocimientos sobre la memoria inmunológica y la aplicación de éstos en el desarrollo de nuevas vacunas, adyuvantes, inmunopotenciadores, inmunomoduladores e inmunodiagnósticos. Proyectos: 1. Contribución de los receptores tipo Toll en el desarrollo de la respuesta de anticuerpos de memoria. 2. Desarrollo de una vacuna contra la fiebre tifoidea y otras salmonelosis, hecha con porinas de Salmonella. Estas patologías son causantes de la pérdida de un gran número de horas hombre laborales y de importantes pérdidas económicas en atención médica. 3. Desarrollo de nuevos adyuvantes e inmunoreguladores utilizando virus vegetales y moléculas de bacterias (como las porinas de *S. typhi*) y de parásitos (como la lipopéptidofosfoglicana de *Entamoeba histolytica*) para inducir respuesta inmune protectora de larga duración. 4. Desarrollo de una tira inmunoreactiva como método diagnóstico portátil y rápido de salmonelosis y tifoidea.

4.1.2.3 Aplicación de la investigación realizada en problemas del instituto.

4.1.2.3.1 *La investigación en inflamación se aplica como complemento diagnóstico y terapéutico en los pacientes con:* 1. enfermedades con patología quirúrgica. 2. enfermedades médicas agudas (infecciosas como VIH, tuberculosis etc.) y crónicas degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, cardiopatía aterosclerótica). Además de la generación y aplicación de este conocimiento, contamos con equipos como citómetro de flujo y PCR tiempo real que permiten el análisis del comportamiento molecular de los pacientes y que nos permite determinar la evolución clínica desde las primeras etapas del padecimiento. Lo anterior facilita la toma de decisiones oportunas en aquellos casos en los que se sospecha el desarrollo de una complicación. Estas pruebas se encuentran en desarrollo para que en breve se puedan incorporar como una herramienta más para el personal de salud de la institución. Esto permitirá mejorar la calidad de la atención médica, optimizar recursos y dirigirlos de manera específica.

4.1.2.3.2 Desarrollo de nuevas vacunas y adyuvantes. Es muy importante que el instituto cuente con la infraestructura, conocimiento y experiencia para desarrollar nuevas herramientas para la

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 4/7

prevención de enfermedades como la salmonelosis que se ha incrementado de manera importante en el país y a nivel mundial. Los inmunopotenciadores son nuevas plataformas para el desarrollo de vacunas contra enfermedades para las cuales no existe prevención .

4.2 Antecedentes Académicos

4.2.1 La misión de la UIMIQ es desarrollar investigación en el área de la Inmunología básica y aplicada de alta calidad que permita la generación de conocimiento científico de vanguardia en las áreas de Inmunología y vacunas permitiendo el desarrollo de una cultura científica en el personal de salud y la formación de recursos humanos altamente especializados como doctores y maestros en ciencias, especialistas médicos y licenciados en química, biología y demás ciencias afines. El uso de estos conocimientos para la toma de decisiones basadas en resultados científicos facilitará la mejora de la calidad de servicios institucionales, la promoción de la salud y la prevención de enfermedades infecciosas en la población.

4.2.2 Los principios necesarios para cumplir con la misión son:

4.2.2.1 Universalidad. Consiste en realizar investigación científica de manera crítica y con alta calidad tomando en cuenta las diferentes escuelas de conocimiento y las diversas teorías sobre la respuesta inmune que permitan incrementar la cobertura de los servicios de salud del IMSS.

4.2.2.2 Rigor científico. Las actividades de investigación se conducen bajo los principios del método experimental, del análisis y síntesis de manera crítica de los problemas, buscando así un nivel de excelencia promoviendo el cumplimiento de los criterios internacionales, contribuyendo a resolver las necesidades de salud de la población asegurada del IMSS y para formar recursos humanos de alto nivel aptos para la actividad científica y atención con alta especialización de la salud en los derechohabientes del Instituto .

4.2.2.3 Solidaridad. La investigación se enfoca a la obtención de conocimiento y de tecnologías para desarrollar productos en atención a la salud de los

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 5/7

grupos marginados y menos beneficiados de la sociedad mexicana. Los datos y resultados son publicados para que se encuentren disponibles y sean utilizados para la resolución de los problemas prioritarios en salud permitiendo así que la investigación realizada cumpla su responsabilidad social.

4.2.3 La formación de recursos humanos para la actividad científica en la UIMIQ es el siguiente (1981-2006)

100 Licenciados en diferentes disciplinas científicas
10 Médicos especialistas
40 Maestros en Ciencias
19 Doctores en Ciencias

4.2.4 Publicaciones en revistas internacionales arbitradas: >100 publicaciones

4.2.5 Capítulos en libros: 20

4.2.6 Resúmenes publicados en revistas internacionales: 20

4.2.7 Patente 1: Denis Leclerc, Nathalie Majeau, Phillipe Tessier and Constantino III Roberto López Macías. Immunogen- carrier as adjuvant. Ref. cNo. 15810-1USPR. 2003. United States of America.

4.2.8 Patente 2: Constantino López Macías, Armando Isibasi Araujo. Composiciones Adyuvantes y Base de Porinas de *Salmonella enterica* serovar Typhi. Folio PA/E/2006/080654. Estados Unidos Mexicanos.

4.3 Antecedentes en materia de Control de Calidad

4.3.1 En 1997 el equipo de trabajo del Dr. Isibasi implementó un sistema de aseguramiento de calidad para la aplicación de la Fase I clínica de la vacuna ISIPOR. Para esto fue necesaria la construcción de un área de producción y control de calidad que cumpliera con los requisitos mínimos de producción de biológicos inyectables para la administración en humanos.

4.3.2 Esto significó la implementación de la metodología necesaria para la producción

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 6/7

de la vacuna, contenida en un Manual de Procedimientos 2. Este documento avaló todos los procedimientos de fabricación control y aseguramiento de la calidad utilizando como referencia la ISO 9002, reflejando todo el desarrollo tecnológico realizado. Lo anterior permitió obtener una vacuna para uso humano que cumpliera con todos los requisitos que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para productos inyectables 1. La consecuencia de este proyecto fue el premio por desarrollo tecnológico de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA 2000) otorgado al Dr. Isibasi y su equipo.

4.4 Desarrollo de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad

4.4.1 En los últimos años la UIMIQ ha participado de manera activa en el proyecto titulado “Desarrollo de nuevos adyuvantes e inmunoreguladores utilizando virus vegetales y moléculas de bacterias”. Este proyecto tiene como referencia la investigación básica para impulsar el desarrollo tecnológico diseñado y elaborado por académicos y estudiantes para el desarrollar la producción y control de las vacunas experimentales. El proyecto denominado PAL-ISIPOR bajo la dirección del Dr Constantino III Roberto López Macías y en colaboración con el Centre de Recherche en Infectiologie Pav. CHUL, Université Laval (Canadá), se transfirió el descubrimiento para impulsar su desarrollo a Folia Biotech Inc, en donde se ha establecido un equipo de trabajo que tiene como meta realizar estudios clínicos de fase 1 en septiembre del año 2007. Una de las estrategias para establecer un control sobre las operaciones a realizar en el proyecto se creó la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad donde su función principal es la de contar con evidencia documentada del diseño desarrollo, producción, control de las operaciones para la realización de las vacunas experimentales.

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El Director Científico es el responsable de la autorización del personal que tendrá acceso al contenido de este manual.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

6.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe ser informado al Agente de Asuntos Regulatorios.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Antecedentes de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica

PEO: sU-JG12-01

Fecha efectiva:

Página: 7/7

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección

8.0 DOCUMENTACION

8.1 Bibliografía:

- 8.1.1 Salazar-González, R.M. *et al.* Induction of cellular immune response and anti-*Salmonella enterica* serovar typhi bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever. *Immunol. Lett.* **93**, 115-122 (2004).
- 8.1.2 Olguín Jiménez, Araceli. Implementación del manual para la producción de la vacuna contra fiebre tifoidea a base de porinas de *Salmonella typhi* 9,12, Vi:d para aplicación en humanos México. 1998. Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Química

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: Bioseguridad	PEO: sU-JG09-01
	Fecha original: 16/01/2006
	Fecha efectiva:
Título y codificación de la versión anterior: NUEVO	Página: 1/11

Escrito por: _____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
Firma	Cargo	Fecha
Revisado por: _____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
Firma	Cargo	Fecha
Revisado por: _____	<u>Director Científico</u>	_____
Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por: _____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer las medidas de bioseguridad que se realizan en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento es un criterio para el manejo de todo el personal de la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 2/13

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que todo el personal que labora en la UIMIQ está enterado de este PEO y cumpla con lo establecido.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Gestión de seguridad biológica

4.2 Seguridad biológica en laboratorios nivel P2

4.3 Manipulación de material infeccioso

4.4 Concepto y acondicionamiento de laboratorios P2

4.5 Descontaminación y eliminación de residuos biológicos

4.6 Derrames, accidentes y emergencias

4.7 Seguridad biológica en laboratorios de investigación sin confinamiento seguro

4.8 Concepto y acondicionamiento de laboratorios de investigación y oficinas.

4.9 Formación

4.10 Aspectos regulatorios relacionados con la manipulación de material infeccioso

4.11 Instalaciones para animales de laboratorio

4.12 Manipulación de genes y recombinantes

4.13 Líneas celulares

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 3/13

4.1 Gestión de seguridad biológica

- 4.1.1 La UIMIQ debe realizar una detallada evaluación de riesgos del trabajo de su personal en orden de determinar el nivel requerido de confinamiento físico y operacional.
- 4.1.2 La UIMIQ debe desarrollar programa de vigilancia médico y de salud.
- 4.1.2.1 La UIMIQ debe conocer si los miembros de su personal están vacunados contra *Salmonella typhi*.
- 4.1.2.2 La UIMIQ debe conocer si los miembros de su personal se encuentran inmunosuprimidos.
- 4.1.2.3 La UIMIQ debe registrar cualquier evento de fiebre que afecte a su personal.
- 4.1.2.4 La UIMIQ debe dar al personal afectado por la fiebre por más de tres días atención médica y un examen de sangre para detectar infección por *Salmonella typhi*. También debe darse un seguimiento a la salud de su personal.
- 4.1.3 La UIMIQ debe designar a una persona que esté a cargo de la bioseguridad y encargada de la evaluación de riesgos y la aplicación de un programa de bioseguridad.
- 4.1.4 LA UIMIQ debe informarse y documentar cada acción de bioseguridad o accidente que ocurra en los laboratorios P2, laboratorios de investigación o cualquier lugar de las instalaciones.
- 4.1.5 La UIMIQ debe asegurar la coordinación y vigilancia de la documentación, desinfección y la eliminación de material infeccioso en laboratorios nivel P2,

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 4/13

laboratorios de investigación o cualquier lugar de las instalaciones.

4.2 Seguridad biológica en laboratorios nivel P2

- 4.2.1 La UIMIQ utiliza un laboratorio nivel P2 para la manipulación de *Salmonella typhi* y *Salmonella typhimurium* y cuenta con otro laboratorio nivel P2 para la manipulación de *Entamoeba histolytica*.
- 4.2.2 La UIMIQ debe desarrollar un plan de bioseguridad para cada laboratorio nivel P2
- 4.2.3 Un inventario de agentes infecciosos y otros microorganismos debe ser actualizado regularmente.
- 4.2.4 El programa de bioseguridad debe ser actualizado regularmente.

4.3 Manipulación de material infeccioso

- 4.3.1 Todo el personal debe tener acceso a los procedimientos contenidos en el manual de seguridad
- 4.3.2 Todo el personal debe cumplir con los requerimientos de seguridad contenidos en los procedimientos de operación.
- 4.3.3 Los procedimientos de operación contenidos en el manual de seguridad debe ser revisados regularmente.
- 4.3.4 Los microorganismos como *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* y *Entamoeba histolytica* deben ser almacenados en congeladores con cerradura.
- 4.3.5 Los microorganismos como *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* y *Entamoeba histolytica* deben ser manipulados en los laboratorios nivel P2.
- 4.3.6 Se prohíbe comer, beber, fumar, almacenar alimentos, utensilios y objetos personales en laboratorios nivel P2.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 5/13

- 4.3.7 Se prohíbe utilizar maquillaje y lentes de contacto en los laboratorios nivel P2.
- 4.3.8 Se debe utilizar cabello recogido para evitar entraren contacto con manos, muestras, recipientes o aparatos dentro de los laboratorios nivel P2.
- 4.3.9 Las heridas abiertas, cortadas o rasguños deben ser cubiertos con un vendaje a prueba de agua antes de ingresar a los laboratorios P2.
- 4.3.10 Ropa de protección debe ser utilizada por el personal y visitantes cuando ingresen a los laboratorios P2.
- 4.3.11 El persona y laboratorio debe utilizar zapatos cerrado en laboratorios P2
- 4.3.12 Los microorganismos debe ser manipulados dentro del gabinete de bioseguridad en los laboratorios P2.
- 4.3.13 Guantes (látex, vinil, copolímeros) debe ser utilizados cuando se realicen actividades que tengan contacto con un material que presente riesgo biológico o animales infectados.
- 4.3.14 Los guantes se eliminarán una vez que haya salido de los laboratorios P2.
- 4.3.15 Se prohíbe utilizar equipo de protección en los laboratorios de investigación que haya sido utilizada dentro de los laboratorios P2
- 4.3.16 Se prohíbe pipetear con la boca en los laboratorios P2.
- 4.3.17 Si existe la posibilidad o la certeza que la ropa de trabajo esté contaminada, debe ser enviada a descontaminación ante de lavarse.
- 4.3.18 Cuando se utilicen agujas se prohíbe doblarlas, cortarlas, deben depositarse en un contenedor.
- 4.3.19 El personal debe lavar sus manos después de haberse quitado los guantes antes de salir de los laboratorios P2, después de haber utilizado material con la posibilidad o certeza de estar contaminado.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 6/13

4.3.20 Los laboratorios P2 deben mantenerse limpios y en orden.

4.3.21 Un programa en contra de roedores e insectos debe ser efectivo en los laboratorios P2.

4.4 Concepto y acondicionamiento de laboratorios P2

4.4.1 Los laboratorios nivel P2 debe estar separados de espacios públicos por una puerta.

4.4.2 El acceso a laboratorios P2 debe ser limitado solo a personal autorizado.

4.4.3 En las puertas de acceso a los laboratorios P2 y en materiales debe indicarse el riesgo biológico de manera clara.

4.4.4 De ser posible cerrar las puertas que dan acceso a los laboratorios P2.

4.4.5 Las puertas que dan acceso a los laboratorios P2 debe permanecer cerradas.

4.4.6 Las oficinas deben encontrarse fuera de las áreas de confinamiento.

4.4.7 LA zona de trabajo dedicada para la redacción de protocolos y reportes debe estar separada de las zonas donde se manipulan materiales infecciosos.

4.4.8 La superficie de las puertas, paredes y muebles no deben ser absorbentes en los laboratorios P2.

4.4.9 Las superficies que se hayan vuelto permeables a material infeccioso deberán ser reparadas rápidamente en los laboratorios P2.

4.4.10 El perchero para las batas de laboratorio debe estar localizado cerca de la puerta de los laboratorios P2.

4.4.11 La ropa de laboratorio y la ropa de civil deben estar separadas de los laboratorios P2.

4.4.12 Un lavabo debe estar localizado cerca de la puerta de los laboratorios P2 para lavarse las manos.

4.4.13 El lavabo debe ser contar con un servicio de manos libres.

4.4.14 Los laboratorios P2 debe tener lava ojos dentro o cerca del laboratorio.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 7/13

4.4.15 Los laboratorios P2 debe tener una regadera dentro o cerca del laboratorio.

4.5 Descontaminación y eliminación de residuos biológicos

4.5.1 Todo el material contaminado, sólidos o líquidos deben colocarse en contenedores cerrados antes de salir de los laboratorios P2 y descontaminado antes de ser eliminado, reutilizado o desalojado de la UIMIQ

4.5.2 Se debe aprobar y hacerse efectivo por la unidad de bioseguridad un procedimiento estándar de operación para la descontaminación y eliminación de material contaminado.

4.6 Derrames, accidentes y emergencias

4.6.1 Los procedimientos a seguir en eventos como heridas, derrames, accidentes con fuego y electricidad debe ser escritos y estar al alcance.

4.6.2 LA UIMIQ debe revisar a todas las personas que ingresaron a los laboratorios P2 de surgir una emergencia.

4.6.3 El responsable del área de bioseguridad debe estar informada de todos los eventos que requieran procedimientos de emergencia.

4.6.4 Todos los eventos que requieran procedimientos de emergencia deben ser registrados por el responsable de bioseguridad.

4.6.5 La información obtenida de los eventos que necesitaron procedimientos de emergencia deben utilizarse para mejorar la formación del personal.

4.7 Seguridad biológica en laboratorios de investigación sin confinamiento seguro

4.7.1 La UIMIQ debe desarrollar un plan de bioseguridad para su laboratorio de investigación y oficinas que no tienen un confinamiento de seguridad.

4.7.2 Organismos inactivos como *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* y *Entamoeba*

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 8/13

histolytica pueden ser manipulados fuera de los laboratorios de investigación.

4.7.3 Se prohíbe comer, fumar, almacenar comida, utensilios y objetos personales en los laboratorios de investigación.

4.7.4 Se debe utilizar ropa de protección cuando se esté desarrollando un experimento.

4.7.5 Guantes (látex, vinil, copolímeros) debe ser utilizados cuando se realicen actividades que tengan contacto con un material que presente riesgo biológico o animales infectados.

4.7.6 Los guantes se eliminarán una vez que haya salido de los laboratorios de investigación.

4.7.7 Se prohíbe utilizar equipo de protección en los laboratorios de investigación que haya sido utilizada dentro de los laboratorios P2.

4.7.8 Se prohíbe pipetear con la boca en los laboratorios de investigación.

4.7.9 Si existe la posibilidad o la certeza que la ropa de trabajo esté contaminada, debe ser enviada a descontaminación ante de lavarse.

4.7.10 Cuando se utilicen agujas se prohíbe doblarlas, cortarlas, deben depositarse en un contenedor.

4.7.11 El personal debe lavar sus manos después de haberse quitado los guantes antes de salir de los laboratorios de investigación, después de haber utilizado material con la posibilidad o certeza de estar contaminado.

4.7.12 Los laboratorios de investigación deben mantenerse limpios y en orden.

4.8 Concepto y acondicionamiento de laboratorios de investigación y oficinas.

4.8.1 Los laboratorios de investigación debe estar separados de espacios públicos por una puerta.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 9/13

- 4.8.2 En las puertas de acceso a los laboratorios de investigación y en materiales debe indicarse el riesgo biológico de manera clara.
- 4.8.3 De ser posible cerrar las puertas que dan acceso a los laboratorios de investigación.
- 4.8.4 Las puertas que dan acceso a los laboratorios de investigación debe permanecer cerradas.
- 4.8.5 Las ventanas que no estén selladas deben tener malla para evitar el paso de insectos.
- 4.8.6 El acceso a los laboratorios de investigación debe ser limitado a personal autorizado
- 4.8.7 El perchero para las batas de laboratorio debe estar localizado cerca de la puerta de los laboratorios de investigación.
- 4.8.8 La ropa de laboratorio y la ropa de civil deben estar separadas de los laboratorios de investigación.
- 4.8.9 Un lavabo debe estar localizado cerca de la puerta de los laboratorios de investigación para lavarse las manos.
- 4.8.10 Los laboratorios de investigación deben tener lava ojos dentro o cerca del laboratorio.
- 4.8.11 Los laboratorios de investigación debe tener una regadera dentro o cerca del laboratorio.

4.9 Formación

- 4.9.1 El nuevo personal de la UIMIQ debe recibir a su llegada una copia del programa de bioseguridad así como un recorrido a las instalaciones de la UIMIQ.
- 4.9.2 Todo el personal de la UIMIQ debe recibir una copia del programa de bioseguridad dentro de la UIMIQ.
- 4.9.3 Todo el personal que trabaje dentro de los laboratorios P2 debe recibir capacitación

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 10/13

sobre los riesgos que existen en la realización de sus actividades y las precauciones que debe tomar para prevenir la exposición y dispersión de los agentes infecciosos.

4.9.4 Todo el personal debe cumplir con el programa de bioseguridad dentro de la UIMQ.

4.9.5 Todo el personal debe promover el reporte de accidentes o medidas tomadas sobre la bioseguridad que se susciten en los laboratorios P2, laboratorios de bioseguridad o en cualquier otra instalación.

4.9.6 La capacitación del personal debe garantizar la prevención de contaminación y asegurar una adecuada descontaminación.

4.10 Aspectos regulatorios relacionados con la manipulación de material infeccioso

4.10.1 La UIMIQ debe obtener un permiso emitido por la Secretaría de Salud para importar un agente patógeno humano.

4.10.2 La UIMIQ debe obtener un permiso emitido por la Secretaría de Salud para enviar agentes patógenos a otros lugares.

4.10.3 Para la transportación de agentes patógenos de un lugar a otro) deben utilizarse contenedores herméticos (entre laboratorios de la UIMIQ y entre organizaciones).

4.11 Instalaciones para animales de laboratorio

4.11.1 No debe manipularse animales de laboratorio dentro de los laboratorios P2 así como en los laboratorios de investigación.

4.11.2 El bioterio debe estar separado de los laboratorios de la UIMIQ.

4.11.3 El personal que ingrese en áreas del bioterio que contenga animales infectados con agentes patógenos debe utilizar ropa y equipo protector adecuados (cubrebocas, cofia, guantes).

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 11/13

4.12 Manipulación de genes y organismos recombinantes.

- 4.12.1 Se debe realizar un análisis de riesgos relacionado a la bioseguridad antes del manejo de organismos mutantes o recombinantes en la UIMIQ.
- 4.12.2 Todos los organismos recombinantes deben ser manipulados conforme a los requerimientos de niveles de confinamiento.
- 4.12.3 Se debe realizar y actualizar un inventario de organismos mutantes y recombinantes dentro de la UIMIQ.

4.13 Líneas celulares

- 4.13.1 Se debe realizar un análisis de riesgos relacionado a la bioseguridad antes del manejo de líneas celulares en la UIMIQ.
- 4.13.2 Todas las líneas celulares deben ser manipulados conforme a los requerimientos de niveles de confinamiento.
- 4.13.3 Se debe realizar y actualizar un inventario de líneas celulares dentro de la UIMIQ.
- 4.13.4 Esta prohibido que el personal realice experimentos con sus propios tejidos.

5.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 5.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ.

6.0 CONFIDENCIALIDAD

- 6.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 12/13

7.0 DOCUMENTACIÓN

7.1 Lista de ADDENDA

7.1.1 ADDENDA No.1

7.2 Bibliografía

- 7.2.1 Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de Bioseguridad de Laboratorio. Ginebra. 1993. P. 1-133
- 7.2.2 Nivel de confinamiento 2: Exigencias y físicas y de operación conforme a la reglamentación en materia de bioseguridad en el laboratorio. Agencia de Salud Pública de Canadá. 3ª. Edición. 2004.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Bioseguridad

PEO: sU-JG09-01

Fecha efectiva:

Página: 13/13

--

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG07-01

Fecha original: 16/01/2007

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/ 15

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer la secuencia para el registro de compras relacionadas con material para la producción, control y evaluación de las vacunas experimentales.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra al personal que participa, compra y recibe productos relacionados con a producción, control y evaluación de las vacunas experimentales.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 2/15

3.2 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento y sigue los lineamientos contenidos en este PEO.

El Director Científico es el responsable de:

3.6 Autorizar todos los material y reactivos

3.7 Nombrar a los responsables de la recepción para los materiales y reactivos (ORM)

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Solicitud de compra de materiales y reactivos

4.2 Solicitud de compra de animales para experimentación y biológicos

4.3 Solicitud de compra de equipos

4.4 Lista de personal que está autorizado para firmar las solicitudes de compra

4.5 Recepción de material y reactivos

4.6 Recepción de productos biológicos

4.7 Recepción de equipos

4.8 Almacenar documentación

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 3/15

4.1 Solicitud de compra de materiales y reactivos

4.1.1 Los materiales y reactivos incluyen, aunque no está restringido únicamente a los siguientes: placas de cultivo y de Petri, químicos, extractos biológicos, bioquímicos, kits bioquímicos, tubos desechables, productos para lavado, papel y cartuchos para impresora, toner para fotocopiadora, etc.

4.1.2 El personal de laboratorio identifica el material y reactivos necesarios, procede a llenar la orden (ADDENDA No. 1) para presentar la (s) solicitud (es) al Director Científico. La solicitud incluye:

4.1.2.1 El nombre del Producto

4.1.2.2 La cantidad requerida

4.1.2.3 El nombre del proveedor

4.1.2.4 El número de catálogo del producto

4.1.2.5 El nombre de la persona que lo solicita

4.1.2.6 La fecha del pedido

4.1.2.7 El precio del producto

4.1.3 El solicitante pide por lo menos a tres proveedores distintos la cotización correspondiente.

4.1.4 El precio del producto se comunica al Director Científico donde da su aprobación indicando el proveedor y cantidad de producto para el pedido.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 4/15

4.1.5 La solicitud autorizada es enviada al proveedor por Fax.

4.1.6 La solicitud es archivada en la UIMIQ

4.2 Solicitud de compra de animales para experimentación y productos biológicos

4.2.1 Los biológicos incluyen aunque no está restringido únicamente a los siguientes: ratones, bacterias, amibas, virus, etc.

4.2.2 El personal de laboratorio identifica el material y reactivos necesarios, procede a llenar la orden (ADDENDA No. 2) para presentar la (s) solicitud (es) al Director Científico.
La solicitud incluye:

4.2.2.1 Tipo de biológico

4.2.2.2 La cepa del biológico

4.2.2.3 El género del biológico cuando sea necesario

4.2.2.4 La edad y peso del biológico cuando sea necesario

4.2.2.5 La cantidad del biológico

4.2.2.6 El nombre del proveedor

4.2.2.7 Número del catálogo del biológico

4.2.2.8 El precio del biológico

4.2.2.9 El nombre del solicitante

4.2.2.10 Investigador responsable

4.2.2.11 Permiso de importación

4.2.2.12 La fecha del pedido

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 5/15

4.2.3 El solicitante pide por fax al proveedor la cotización correspondiente.

4.2.4 El precio real del producto se comunica al Director Científico donde da su aprobación indicando el presupuesto para el pedido.

4.2.5 La solicitud autorizada es enviada al proveedor por Fax.

4.2.6 La solicitud de compra es comunicada a la administración del IMSS y es archivada en la UIMIQ (ver sección 4.8).

4.3 Solicitud de compra de equipos

4.3.1 Equipos incluyen aunque no está restringido únicamente a los siguientes: equipo de laboratorio, computadoras, refrigeradores, congeladores, gabinetes, etc.

4.3.2 El personal de laboratorio identifica el material y reactivos necesarios, procede a llenar la orden (ADDENDA No. 3) para presentar al Director Científico. La orden incluye:

4.3.2.1 El nombre del equipo y marca

4.3.2.2 La cantidad

4.3.2.3 Las especificaciones técnicas del equipo detalladas y póliza de garantía

4.3.2.4 El nombre de la persona que lo solicita

4.3.2.5 La fecha de pedido

4.3.2.6 El precio del artículo

4.3.2.7 Anexar los equipos candidatos

4.3.3 El Director Científico debe aprobar la orden de compra.

4.3.4 El Director Científico transmite la orden a la Administración del IMSS mediante la

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 6/15

Cédula de Descripción de Equipo.

4.3.5 Todos los otros pasos del procedimiento serán realizados por el Director Científico y la Administración del IMSS.

4.3.6 Una copia de la orden es archivada en la UIMIQ (ver sección 4.8).

4.4 Lista de personal que está autorizado para autorizar órdenes de compra

4.4.1 El personal que puede autorizar órdenes de compra así como la cantidad es:

4.4.1.1 Dr Armando Isibasi Araujo

4.4.1.2 Dr Constantino III Roberto López-Macías

4.5 Recepción de material y reactivos

4.5.1 Todo el material y reactivos entregados a la UIMIQ son dirigidos al responsable de Recepción de Material y Reactivos (ORM).

4.5.2 El ORM establece una correlación entre la orden compra (ADDENDA No. 1) y la factura.

4.5.3 Cuando la correlación es correcta el ORM completa la forma de recepción (ADDENDA No. 1) registrando el número de factura y confirma la recepción del producto correcto con su firma.

4.5.4 Cuando el producto no correlaciona con la orden de compra, la desviación se registra en la forma de recepción y reporta al Director Científico quien indica las acciones correctivas a seguir.

4.5.5 El ORM verifica y documenta en la forma de recepción las condiciones de empaque

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 7/15

del producto. Las desviaciones sobre el correcto empaque del producto serán reportadas al Director Científico que evalúa el impacto de la desviación en la calidad del producto indicando las acciones correctivas a seguir.

- 4.5.6 El ORM documenta el número de lote de todos los productos en la forma de recepción y sobre el recipiente del producto.
- 4.5.7 El ORM incluye el producto en el Inventario de la UIMIQ indicando el número de inventario en forma de recepción y sobre el recipiente del producto.
- 4.5.8 El ORM documenta las condiciones de almacenamiento en la forma de recepción.
- 4.5.9 El ORM entrega a la Administración de la UIMIQ la hoja de pedido y recepción de material con la cotización y factura anexa. La Administración debe firmar de recibido y una copia del ADDENDA No 1 debe quedar en el Archivo de Pedidos.

4.6 Recepción de productos biológicos

- 4.6.1 Los biológicos (ratones, conejos, etc) dirigidos a la UIMIQ son entregados directamente al Bioterio ubicado en el 2º piso del edificio de la Unidad Medicina Experimental de UNAM dentro del Hospital General de México
- 4.6.2 El encargado del Bioterio recibe el producto y notifica al solicitante del producto en la UIMIQ.
- 4.6.3 El solicitante establece una correlación entre la orden de compra (ADDENDA No. 2) y la factura.
- 4.6.4 Si la correlación el solicitante confirma la recepción del biológico correcto e informa al Director Científico del resultado.
- 4.6.5 Si el producto no correlaciona con la orden de compra, la desviación se registra en la forma de recepción y reporta al Director Científico quien indica las acciones

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 8/15

correctivas a seguir.

- 4.6.6 El encargado del Bioterio verifica y documenta en la forma de recepción las condiciones de empaque del biológico. Las desviaciones del correcto empaque son reportadas al Director Científico que evalúa el impacto de la desviación en la calidad del producto indicando as acciones correctivas a seguir.
- 4.6.7 Otros biológicos dirigidos a la UIMIQ son dirigidos a los responsables de recepción de material en la UIMIQ.
- 4.6.8 El ORM establece una correlación entre la orden compra (ADDENDA No. 2) y la factura.
- 4.6.9 Cuando la correlación es correcta el ORM completa la forma de recepción (ADDENDA No. 2) registrando el número de factura y confirma la recepción del producto correcto con su firma.
- 4.6.10 Si el producto no correlaciona con la orden de compra, la desviación se registra en la forma de recepción y reporta al Director Científico quien indica las acciones correctivas a seguir.
- 4.6.11 El ORM verifica y documenta en la forma de recepción las condiciones de empaque del producto. Las desviaciones sobre el correcto empaque del producto serán reportadas al Director Científico que evalúa el impacto de la desviación en la calidad del producto indicando as acciones correctivas a seguir.
- 4.6.12 El ORM documenta el número de lote de todos los productos en la forma de recepción y sobre el recipiente del producto.
- 4.6.13 El ORM documenta las condiciones de almacenamiento en la forma de recepción.
- 4.6.14 El ORM identifica de manera clara sobre el recipiente el grado de confinamiento del biológico que se encuentra asociado a las medidas de seguridad para utilizar al

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 9/15

organismo.

4.6.15 El ORM entrega a la Administración de la UIMIQ la hoja de pedido y recepción de material con la cotización y factura anexa. La Administración debe firmar de recibido y una copia del ADDENDA No 2 debe quedar en el Archivo de Pedidos.

4.7 Recepción de equipos

4.7.1 Todo el equipo entregado a la UIMIQ es dirigido al Director Científico.

4.7.2 El Director Científico establece una correlación entre la Cédula de Descripción de Equipo (ADDENDA No. 3) y la carta de entrega.

4.7.3 Cuando la correlación es correcta el Director completa la forma de recepción (ADDENDA No. 3) registrando el número de factura y confirma la recepción del producto correcto con su firma.

4.7.4 Cuando el producto no correlaciona con la orden de compra, la desviación se registra en la forma de recepción y reporta al Director Científico quien indica las acciones correctivas a seguir.

4.7.5 El Director Científico verifica y documenta en la forma de recepción las condiciones de empaque del producto. Las desviaciones sobre el correcto empaque del producto serán reportadas al Director Científico que evalúa el impacto de la desviación en la calidad del producto indicando las acciones correctivas a seguir.

4.7.6 La administración de la UIMIQ documenta el número de serie de todos los artículos en la forma de recepción y sobre el artículo.

4.7.7 La administración de la UIMIQ realiza la solicitud de apoyo económico y el control de producto inventariable y número de proyecto.

4.7.8 Se realiza un expediente de cada equipo con una copia de la ADDENDA No. 3, la

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 10/15

solicitud de apoyo económico, control de producto inventariable que incluye la nota de remisión del equipo, características técnicas expedidas por el fabricante y una hoja de requisición expedida por la Administración del IMSS.

4.8 Archivar documentación

- 4.8.1 El ORM entrega a la Administración de la UIMIQ la hoja de pedido y recepción de material con la cotización y factura anexa. La Administración debe firmar de recibido y una copia del ADDENDA No 1 debe quedar en la Bitácora Cronológica Maestra de Pedidos.
- 4.8.2 El ORM es responsable de archivar en la Bitácora Cronológica Maestra las órdenes de compra y de recepción (ADDENDA No, 1, 2, 3), hojas de datos del producto, hoja de seguridad del producto, número de lote, número de serie del producto y su instructivo.
- 4.8.3 El acceso a estos documentos es restringido a ORM, el Agente de Control Oficial de Documentos (COD) de la UIMIQ y al Agente de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ.
- 4.8.4 No existe restricción de tiempo para la conservación de los documentos. El Agente de Asuntos Regulatorios es la única autoridad que puede desechar la documentación de los archivos.
- 4.8.5 El ORM mantiene un registro anual en la Bitácora Cronológica Maestra de Solicitudes (AMCBO) donde se encuentra una secuencia completa de la orden y recepción de los insumos en la UIMIQ. La AMCBO contiene la siguiente información:
 - 4.8.4.1 Número de orden de compra
 - 4.8.4.2 Identificación del producto
 - 4.8.4.3 Cantidad
 - 4.8.4.4 Identificación del proveedor

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 11/15

4.8.4.5 Número de catálogo

4.8.4.6 Fecha de pedido

4.8.4.7 Persona que autorizó la orde

4.8.4.8 Número de orden de recepción

4.8.4.9 Fecha de la recepción

4.8.4.10 Firma de haber una desviación en el producto

4.8.6 Todos los pedidos de la UIMIQ son numeradas de forma cronológica de la forma siguiente IQR que corresponde a reactivos, IQB para biológicos e IQE para equipos, por ejemplo para reactivos será IQR-001-07, IQR-002-07, etc. para el año 2007. El siguiente año el código comenzará IQR-003-08, etc. El ORM es la persona autorizada para numerar las órdenes.

4.8.7 Una copia de todas las órdenes de compra/recepción (ADDENDA No. 1-3) son archivadas en la orden cronológica en los siguiente secciones:

4.8.6.1 Materiales y reactivos (MR)

4.8.6.2 Biológicos (LO)

4.8.6.3 Equipos (AP)

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El agente de Aseguramiento de Calidad es el responsable de dar a conocer al equipo de desarrollo de la vacuna candidata.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

6.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe informarse al Agente de Asuntos Regulatorios.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 12/15

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 El Director Científico es el responsable de la autorización del personal que tendrá acceso al contenido de este manual.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 ADDENDA

8.1.1 ADDENDA No. 1

8.1.2 ADDENDA No. 2

8.1.3 ADDENDA No. 3

8.2 Bibliografía:

Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)

7.0 Realización del producto

7.4 Compras

ADDENDA No. 1 ORDEN DE COMPRA / RECEPCIÓN: MATERIALES Y REACTIVOS

Número de orden de compra: _____

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 13/15

COMPRA		RECEPCIÓN	
PRODUCTO		PRODUCTO	
Características:		Características	
Cantidad:		Cantidad:	
Proveedor:		Proveedor:	
Cat. No.		Cat. No.:	
No. cotización		No. factura:	
Nombre persona que solicita:		Nombre persona que recibe:	
Fecha pedido:		Fecha de entrega:	
Costo total		Costo total – No. factura:	
		Desviación de la orden compra (señalar)	Si o No
Aprobación:		Condiciones de empaque	
		Desviación cond. empaque	Si o No
		No. Lote:	
		No. Inv UIMIQ	
		Cond. Almacenaje	

Fecha de recepción documento	
Firma acuse de recibo	
Solicitud Compra / Recepción	Si / No
Cotización	Si / No

Factura	Si / No	Estado:
---------	---------	---------

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">Compras</div>	PEO: sU-JG14-01 <hr/> Fecha efectiva: <hr/> Página: 14/15
--	--

ADDENDA 2 ORDEN DE COMPRA / RECEPCIÓN BIOLÓGICOS

Número de orden de compra: _____

COMPRA		RECEPCIÓN	
Especie:		Especie:	
Cepa:		Cepa:	
Género:		Género:	
Rango de edad:		Rango de edad:	
Rango de peso:		Rango de peso:	
Número:		Número:	
Proveedor:		Proveedor:	
Cat. No.:		Cat. No.:	
Persona que solicita:		Persona que recibe:	
Protocolo:		Protocolo:	
Investigador responsable:		Investigador responsable:	
Fecha de pedido:		Fecha de arribo:	
No cotización		No. Factura	
Costo total cotización		Costo total factura	
Precio:		Precio:	
		Desviaciones	

	Fecha de recepción documento	
	Firma acuse de recibo	
	Solicitud Compra / Recepción	Si / No
	Certificado animales	Si / No
	Cotización	Si / No
Factura	Si / No	Estado:

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Compras

PEO: sU-JG14-01

Fecha efectiva:

Página: 15/15

ADDENDA 3 ORDEN DE COMPRA: EQUIPOS

Número de orden de compra: _____

EQUIPO	
Número:	
Características técnicas, uso y marcas sugeridas	
Proveedor:	
Persona que solicita:	
Fecha de pedido:	

Fecha de recepción documento	
Firma acuse de recibo	
Solicitud de Apoyo Económico	Si / No
Solicitud Compra / Recepción	Si / No
Control de Producto Inventariable	Si / No
Nota de remisión	Si / No
Factura	

No de inventario UIMIQ	
Fecha de baja o traspaso / No de referencia Folia	
Persona que recibe y lugar de traspaso / No de referencia Folia	

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: Contenido del Manual de Control y Aseguramiento de Calidad de la UIMIQ	PEO: sU-JG01-01
	Fecha original: 16/01/2006
	Fecha efectiva:
Título y codificación de la versión anterior: Índice de Procedimientos UIMIQ-JG-06	Página: 1/12

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

- 1.1 Dar a conocer y enumerar los procedimientos estándares de operación basados en el sistema de Gestión de Calidad ISO 9000 relacionados con la investigación básica y el desarrollo de nuevas vacunas experimentales en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

- 2.1 El manual contiene los procedimientos donde se aplican a tanto al personal de la UIMIQ, como al personal encargado del diseño, desarrollo y producción de la vacuna experimental.
- 2.2 Los procedimientos que conciernen a todo el personal de la UIMIQ están relacionados con la seguridad y la utilización de la infraestructura, mientras que el personal involucrado en las operaciones de producción de vacunas experimentales debe seguir los procedimientos desarrollados para la producción y control analítico de las vacunas experimentales.

3.0 RESPONSABILIDAD

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 2/13

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

- 3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado anualmente.
- 3.2 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.
- 3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.
- 3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

- 3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento y puede referirse a este para el desarrollo de estudios no-clínicos y buenas prácticas de manufactura de las vacunas experimentales.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Fecha efectiva

4.2 Título del PEO

4.3 Sistema de Codificación

4.4 Lista de PEO

4.1 Fecha efectiva

4.1.1 La fecha efectiva se escribe día/mes/año (DD/MM/AAAA) y corresponde a la fecha de aprobación de un PEO, o la fecha de distribución.

4.2 Título del PEO

4.2.1 El título del procedimiento debe dar una clara descripción del contenido del procedimiento.

4.3 Sistema de Codificación

4.3.1 El sistema de codificación estará compuesto por 10 dígitos alfanuméricos y tiene como finalidad identificar el procedimiento con la sección que lo establece.

4.3.2 El sistema de codificación identifica al procedimiento en la sección correspondiente

4.3.3 La primera posición ya sea “e” “s” indica si el procedimiento está escrito en idioma inglés o español respectivamente.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 3/13

4.3.4 La segunda posición corresponde a la letra “U”, lo que identifica a las siglas de la UIMIQ

4.3.5 La tercera posición indica en qué sección se ubica el procedimiento

J = Jefatura de la unidad

C = Área de control de calidad

P = Área de producción

R = Área de investigación

4.3.6 La cuarta posición indica el tipo de procedimiento del que se trata.

A = Análisis

G = General

P = Producción

Z = Operación, Mantenimiento, Calibración y Limpieza

4.3.7. La quinta y sexta posición corresponden al número consecutivo de documento, seguido de un guión.

4.3.8. La séptima y octava posición corresponden a la versión del documento.

4.3.9. La novena y décima posición corresponden el número de copia de la versión del procedimiento.

4.3.10 Ejemplo : eU-JG01-02-03 donde “e” indica la versión en Inglés del procedimiento estándar de operación; “U” indica que el procedimiento se desarrolla en la UIMIQ; “JG01-” indica que corresponde al primer procedimiento dado el jefe de la UIMIQ de operaciones generales, “02-” indica la segunda versión de este procedimiento y “03” es la tercera copia de esta versión. (esto incluye copias tanto en inglés como en español)

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 4/13

4.4 Lista de PEO

Código	Título documento	Fecha efectiva
Administración General		
sU-JG01-01	Contenido del Manual de Control y Aseguramiento de Calidad de la UIMI/ List of Standard Operating Procedures (SOPs)	
sU-JG02-01	Elaboración de procedimientos/ Writing and issuing a standard operating procedure (SOP)	19/02/2007
sU-JG03-01	Responsabilidades de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad/ Responsibilities of the quality control/assurance unit	19/02/2007
sU-JG04-01	Almacenamiento y recuperación de registros y documentos / Storage and retrieval of records and data	19/02/2007
sU-JG05-01	Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal / Curriculum vitae, training and proficiency for personnel	
sU-JG06-01	Entrenamiento del personal /Training of personnel	
sU-JG07-01	Compras / Ordering and reception of materials	
sU-JG08-01	Disposición de productos/biológicos de investigación/ Recordkeeping of research drug disposition	
sU-JG09-01	Bioseguridad / Biosafety	
sU-JG10-01	Sistema de administración de la Unidad de QA/QC / Administration of the QA/QC unit	
sU-PG11-01	Objetivos y Políticas de la Unidad de QA/QC/ Objectives and Policies of the QA/QC unit	
sU-JG12-01	Antecedentes de la UIMI/ Previous history of the UIMI	
Procedimientos Generales		
U-PG01-01-	Infraestructura y área de Producción / Production area usage	
U-PG02-01-	Acceso del personal autorizado al Área de Producción/ Personnel authorized to access the production area	
U-PG03-01-	Técnica de vestido	
U-PG04-01-	Monitoreo de la temperatura en el Área de Producción	
U-PG05-01-	Orden de Producción y liberación del Documento Maestro de Producción / Production Order and Release of a Master Batch	01/03/2007

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 5/13

	Record Form	
U-PG06-01-	Descontaminación y lavado de material	
U-PG07-01-	Realización del Documento Maestro de Producción Instrucciones y registro (DMP) / Preparation of a Master Batch Instructions and Records Form (MBR)	01/03/2007
U-PG08-01	Sanitización de las mesas de trabajo	
U-PG09-01	Sanitización del Área de Producción	
U-PG10-01	Monitoreo microbiológico en el Área de Producción	
U-PG11-01	Lavado de material y esterilización por vapor directo /Washing the material and sterilization with direct steam	01/03/2007
U-PG12-01	Preparación de medios de cultivo y soluciones	01/03/2007
U-PG13-01	Modificación a procedimientos de producción	
U-PG14-01	Modificación a pruebas de control analítico	
U-PG15-01	Tratamiento y eliminación de muestras biológicas contaminadas /Treatment and disposal of contaminated biological samples	19/02/2007

Procedimientos para la Producción y almacenamiento del Producto Intermedio No.1

U-PP01-01	Producción del Banco Maestro de cepa semilla de <i>S. typhi</i>
U-PP02-01	Producción del Banco Maestro de cepa de trabajo de <i>S. typhi</i>
U-PP03-01	Preparación del inóculo de <i>S. typhi</i> y fermentación
U-PP04-01	Cosecha de biomasa por centrifugación
U-PP05-01	Ruptura de bacteria y eliminación de ARN y ADN
U-PP06-01	Extracción de porinas por el método de Nikaido
U-PP07-01	Purificación de OmpC y OmpF (FPLC)
U-PP08-01	Almacenamiento del producto intermedio No. 1

Procedimientos para la Producción y almacenamiento del Producto Intermedio No. 2

U-PP09-01	Producción de la cepa semilla H-rCP01
U-PP10-01	Preparación del inóculo de f H-rCP01 y fermentación
U-PP11-01	Cosecha y ruptura de bacteria
U-PP12-01	Eliminación de residuos de la ruptura y purificación de las rVLPs
U-PP13-01	Diálisis de rVLPs y filtración

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 6/13

U-PP14-01 Almacenamiento del producto intermediario No. 2

Procedimientos para la Producción del Conjugado

U-PP15-01 Conjugación de los productos intermedios No 1 y 2 (producto final)

U-PP16-01 Dosificación del producto terminado

U-PP17-01 Etiquetado del producto terminado

U-PP18-01- Almacenamiento del producto terminado

Control del Proceso de Producción del Producto Intermedio No. 1

U-CA01-01-

U-CA02-01- Caracterización microscópica y macroscópica de la cepa *Salmonella typhi*

U-CA03-01- Caracterización bioquímica de la cepa *Salmonella typhi*

U-CA04-01- Caracterización serológica de la *Salmonella typhi*

U-CA05-01- Cuenta viable

U-CA06-01- Cinética de crecimiento y pH

U-CA07-01- Validación de la ruptura de la bacteria

Caracterización y Liberación del producto Intermedio No. 1

U-CA08-01- Apariencia del Producto Intermediario No. 1

U-CA09-01- Identificación por electroforesis SDS-PAGE del Producto Intermedio No. 1

U-CA10-01- Cuantificación de la cantidad de proteína en el Producto Intermedio No. 1

U-CA11-01- Cuantificación de la cantidad de LPS en el Producto Intermedio No. 1

U-CA12-01- Cuantificación de endotoxina bacteriana en el Producto Intermedio No. 1

U-CA13-01- Cuantificación de la cantidad de carbohidratos en el Producto Intermedio No. 1

U-CA14-01- Cuantificación de la cantidad de SDS en el Producto Intermedio No. 1

U-CA15-01- Cuantificación de la cantidad de β -mercaptoetanol en el Producto Intermedio No.1

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 7/13

U-CA16-01- Liberación del Producto Intermedio No. 1

Control del Proceso de Producción del Producto Intermedio No. 2

U-CA17-01- Caracterización de la cepa de *Escherchia coli*

U-CA18-01- Caracterización de la expresión en DNA de la construcción

U-CA55-01 Curva de Crecimiento

Caracterización y Liberación del producto Intermedio No. 2

U-CA19-01- Apariencia del Producto Intermedio No. 2

U-CA20-01- Identificación por electroforesis SDS-PAGE del Producto Intermedio No. 2

U-CA21-01- Duración del Producto Intermedio No. 2

U-CA22-01- Cuantificación de la cantidad de proteína del Producto Intermedio No. 2

U-CA23-01- Cuantificación de la cantidad de Ácidos Nucleicos en el Producto Intermedio No. 2

U-CA24-01-

U-CA25-01- Cuantificación de la cantidad de LPS en el Producto Intermedio No. 2

U-CA26-01- Cuantificación de la cantidad de IPTG en el Producto Intermedio No. 2

U-CA27-01- Cuantificación de la cantidad de Imidazol en el Producto Intermedio No. 2

U-CA28-01- Liberación de Producto Intermedio No. 2

Control del Producto a granel

U-CA29-01- Apariencia

U-CA30-01- Identificación del producto por electroforesis SDS-PAGE

U-CA31-01- Caracterización de la proteína y proporción de los componentes.

U-CA32-01- pH.

U-CA33-01- Cuantificación de la cantidad de proteína.

U-CA34-01- Cuantificación de la cantidad de Ácidos Nucleicos.

U-CA35-01- Cuantificación de la cantidad de SDS.

U-CA36-01- Cuantificación de la cantidad de LPS.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 8/13

U-CA37-01- Cuantificación de la endotoxina bacteriana.

U-CA38-01- Cuantificación en la cantidad de carbohidratos.

U-CA39-01- Inmunogenicidad.

Control del Producto Terminado

U-CA40-01 Apariencia

U-CA41-01 Identificación por SDS-PAGE

U-CA42-01 Huella peptídica y cuantificación en producto terminado (MALDI-TOF)

U-CA43-01 Cuantificación de proteína de producto terminado

U-CA44-01 Cuantificación de ácidos nucleicos en producto terminado

U-CA45-01 Variación de volumen en producto terminado

U-CA46-01 Prueba de esterilidad de producto terminado

U-CA47-01 Prueba de pirógenos de producto terminado

U-CA48-01 Seguridad del producto terminado

U-CA49-01 Prueba de potencia producto terminado

Identificación, liberación y estabilidad del Producto Terminado

U-CA50-01 Liberación de Banco de Cepa

01/03/2007

U-CA51-01 Producción de lote de referencia

U-CA52-01 Evaluación de la conformidad de las especificaciones de PAL-ISIPOR

U-CA53-01 Liberación del Material por la Unidad de Producción

U-CA54-01 Desarrollo de los protocolos de estabilidad

Operación Calibración y Mantenimiento de Equipo

U-PZ01-01 Campana de flujo laminar VECO

U-PZ02-01 Agitador INNOVA 4300

U-PZ03-01 Ultracentrífuga Sorval ULTRA Pro 80

U-PZ04-01 Centrífuga Sorvall RC 6C Plus

U-PZ05-01 Liofilizador HETO FD4/55

U-PZ06-01 Bomba de vacío RZ5

U-PZ07-01 Sonicador Misonix

U-PZ08-01 Espectrofotometro Beckman DU-640

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 9/13

U-PZ09-01- Fermentador BioFlo II C

Estudios de Laboratorio No- Clínicos

U-RG01-01-	Escritura y emisión de los protocolos para los ensayos no-clínicos	e01 06/02/2007
U-RG02-01-	Desarrollo y reporte de los estudios no clínicos	e01 06/02/2007
U-RG03-01-	Inmunización de ratones	
U-RG04-01-	Ensayos de protección a <i>S. typhi</i> a través de un reto	
U-RG05-01-	Ensayos de Inmunogenicidad (ELISA)	
U-RG06-01-	Respuesta celular (proliferación y citocinas)	
U-RG07-01-	Ensayos bactericidas	
U-RG08-01-	Ensayos Opsono-fagocíticos	
U-RG09-01-	Expresión de Moléculas Estimuladoras en CD	
U-RG10-01-	Manejo de animales de laboratorio	
U-RG11-01-	Cuidado de los animales de laboratorio	
U-RG12-01-	Realización de eutanasia en ratón	e01 06/02/2007

5.0 ADICIÓN Y MODIFICACIÓN DE LA LISTA DE PEO

5.1 Modificación de la lista de procedimientos

5.1.1 Todas las modificaciones a la lista de procedimientos deben ser documentadas usando la ADDENDA No. 1 de este PEO.

5.2 Adición de un nuevo PEO a la lista de PEO

5.2.1 El Agente encargado de Asuntos Regulatorios y de Aseguramiento de Calidad tiene autoridad para adicionar un nuevo procedimiento a la lista de PEO.

5.3 Sección Clasificación del PEO

5.3.1 El Agente encargado de Asuntos Regulatorios y de Aseguramiento de Calidad tiene autoridad para modificar la sección de clasificación de un procedimiento a la lista de PEO

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 10/13

5.4. Número de PEO

5.4.1 El Agente de Aseguramiento de Calidad tiene autoridad para modificar el número de un PEO

5.5 Número de versión

5.5.1 La unidad de Aseguramiento y Control de Calidad tiene autoridad de producir una nueva versión de un PEO.

5.6 Número de copias

5.6.1 El agente de Control de Calidad tiene autoridad para ordenar el número de copias de un PEO.

5.6.2 El Responsable de Control Oficial de Documentos debe asegurar que el personal que recibió una copia, documentando el código completo del PEO.

5.7 Título

5.7.1 El Agente de Aseguramiento de Calidad tiene autoridad para modificar el título de un PEO

5.8 Fecha Efectiva

5.8.1 El Agente encargado de Asuntos Regulatorios y de Aseguramiento de Calidad tiene autoridad para modificar la fecha efectiva de un PEO

5.8.2 La fecha efectiva corresponde a la fecha de aprobación de un PEO, o la fecha de distribución.

6.0 DISTRIBUCIÓN

6.1 La versión original de todas las modificaciones serán almacenadas acorde al PEO sU-JG04-01 Almacenamiento y recuperación de registros y documentos / Storage and

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 11/13

retrieval of records and data.

6.2 Está prohibido fotocopiar o distribuir los anexos o PEO sin la aprobación de la Unidad QA/QC.

7.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

7.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe informarse al Agente de Asuntos Regulatorios.

8.0 CONFIDENCIALIDAD

8.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 ADDENDA No. 1 Modificación de la lista de procedimientos

8.2 Bibliografía

8.2.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)

4.2-2 procedimientos para el control de documentación

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 12/13

ADDENDA No. 1 Modificación de la Lista de PEO

A. Código completo de la versión PEO que requiere modificaciones: _____

B. Fecha solicitud de modificación: _____

C. Nombre del solicitante y función: _____

D. Modificaciones a realizar: _____

E. Razones de la modificación: _____

F. Firma del solicitante: _____

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Contenido del Manual de Calidad

PEO: sU-JG01-01

Fecha efectiva:

Página: 13/13

G. Resultado de la solicitud: Aprobada / Rechazada (señalar el resultado apropiado)

Función

Fecha

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal	PEO: sJG05-01
	Fecha original: 16/01/2006
	Fecha efectiva:
Título y codificación de la versión anterior: NUEVO	Página: 1/5

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Documentar y registrar los antecedentes académicos, experimentales y farmacéuticos del personal de la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento es un criterio para el manejo de todo el personal de la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

- 3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado anualmente.
- 3.2 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.
- 3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal

PEO: sJG05-01

Fecha efectiva:

Página: 2/6

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal involucrado en estudios no-clínicos de laboratorio, producción y manejo de las vacunas experimentales es competente y capacitado para efectuar sus actividades en la UIMIQ.

El Jefe de la UIMIQ es responsable de:

3.6 Mantener una lista de persona actualizada del personal y comunicar cualquier comunicación a la Unidad QA/QC

3.7 Investigar acerca de la experiencia académica, de investigación, y farmacéutica de los trabajadores candidatos y estudiantes antes de su integración a la UIMQ.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Lista del personal.

4.2 Curriculum vitae.

4.3 Historial académico.

4.4 Investigaciones realizadas.

4.5 Elaboración de proyectos farmacéuticos y biotecnológicos.

4.6 Antecedentes penales, faltas cometidas en estudios clínicos o actividades científicas del personal involucrado del desarrollo de vacunas experimentales.

4.7 Faltas cometidas en Agencias Regulatorias o Laboratorio de Investigación el personal involucrado del desarrollo de vacunas experimentales.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal

PEO: sJG05-01

Fecha efectiva:

Página: 3/6

4.1 Lista del personal

- 4.1.1 Cualquier persona que labore en la UIMIQ es un miembro del personal de la UIMIQ; el personal no es necesario que reciba un salario de la UIMIQ necesariamente.
- 4.1.2 El personal de la UIMIQ se clasifica en las siguientes secciones:
 - 4.1.2.1 Dirección
 - 4.1.2.2 Investigadores
 - 4.1.2.3 Investigadores de sabático
 - 4.1.2.4 Estudiantes graduados (Licenciatura, Maestría y Doctorado)
 - 4.1.2.5 Estudiantes de servicio social
 - 4.1.2.6 Estudiantes no graduados
 - 4.1.2.7 Trabajadores administrativos
 - 4.1.2.8 Trabajadores de intendencia
 - 4.1.2.9 Personal Involucrado en el desarrollo de las vacunas experimentales
- 4.1.3 La lista del personal es elaborada y actualizada por el Jefe de la UIMIQ
- 4.1.4 Toda modificación de la lista del personal debe ser comunicada a la Unidad QA/QC (ADDENDA NO. 1)

4.2 Curriculum vitae

- 4.2.1 Curriculum vitae de todos los miembros del personal debe incluir lo siguiente:
 - 4.2.1.1 Información general: nombre, género, ciudadanía, dirección, número telefónico, correo electrónico.
 - 4.2.1.2 Clasificación dentro de la UIMIQ ver sección 4.1.2.
 - 4.2.1.3 Idiomas y sus niveles de conversación, lectura, escritura y comprensión.
 - 4.2.1.4 Historial académico, distinción y grados académicos.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal

PEO: sJG05-01

Fecha efectiva:

Página: 4/6

4.2.1.5 Historial laboral

4.2.1.6 Suspensiones

4.2.1.7 Premios y distinciones (escolares, cuadros de honor, etc)

4.2.1.8 Publicaciones, patentes y derechos de propiedad intelectual

4.3 Historial académico

4.3.1 Todos los miembros del personal involucrados en estudios no-clínicos de laboratorio o en la producción de las vacunas experimentales debe dar a la administración una copia original de su historial académico.

4.4 Investigaciones realizadas

4.4.1 Todos los miembros del personal involucrados en estudios no-clínicos de laboratorio o la producción de las vacunas experimentales debe dar a la administración una lista de sus publicaciones científicas y comunicaciones científicas.

4.4.2 El personal puede también listar en una sección bien identificada las publicaciones donde hacen referencia a sus hallazgos reportados.

4.5 Elaboración de proyectos farmacéuticos y biotecnológicos.

4.5.1 Describir sus contribuciones sobre el diseño, desarrollo o producción en medicamentos o alimentos (ejemplo estudios de factibilidad y perfil del producto o manejo de pacientes en investigación clínica)

4.6 Faltas cometidas en Agencias Regulatorias o Laboratorio de Investigación el personal involucrado del desarrollo de vacunas experimentales.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal

PEO: sJG05-01

Fecha efectiva:

Página: 5/6

- 4.6.1 Descripción de delitos en México o en el país donde el personal es culpable.
- 4.6.2 Descripción de delitos en México o en el país donde el personal se encuentra bajo investigación.
- 4.6.3 Registros donde el personal fue absuelto de un delito.

4.7 Faltas cometidas en Agencias Regulatorias o Laboratorio de Investigación el personal involucrado del desarrollo de vacunas experimentales.

- 4.7.1 Descripción de las amonestaciones, faltas cometidas o bajo investigación del personal hacia Agencias Regulatorias en México o en otro país.
- 4.7.2 Descripción de las amonestaciones, faltas cometidas o bajo investigación del personal en estudios clínicos y no- clínicos en un centro de investigación o en programas universitarios en México o en otro país.

5.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 5.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ.

6.0 CONFIDENCIALIDAD

- 6.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Curriculum vitae, entrenamiento y competencia del personal

PEO: sJG05-01

Fecha efectiva:

Página: 6/6

ADDENDA No. 1: MODIFICACIÓN DE LA LISTA DEL PERSONAL

Nombre del candidato o miembro del personal: _____

ADICIÓN

Categoría:

Director Científico:

Fecha de inicio:

MODIFICACIÓN:

Modificación:

Motivos de la modificación:

Fecha efectiva:

SUPRESIÓN:

Categoría del personal:

Director científico:

Motivos de la supresión:

Fecha efectiva:

AUTORIDAD: _____

Firma

Fecha

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

PEO:sU-JG08-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/ 5

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Asegurar el mantenimiento de los registros siendo el recibo, almacenamiento y disposición de productos/ biológicos para experimentación.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento es un criterio administrativo de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad encargada del mantenimiento y registro de documentos.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

PEO: sU-JG08-01

Fecha efectiva:

Página: 2/5

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ encargado de la distribución de producto / biológicos, conoce la existencia de este procedimiento y cumple con su contenido.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

- 4.1 Mantenimiento de registros y retención del documento
- 4.2 Responsabilidades del investigador que recibe el producto/biológico
- 4.3 Responsabilidades del patrocinador del producto/biológico

4.1 Mantenimiento de registros y retención del documento

- 4.1.1 Producto/biológico significa a que lote de producción para uso experimental, ya sea antígeno, adyuvante o conjugado para el desarrollo de las vacunas experimentales en la UIMIQ.
- 4.1.2 La UIMIQ debe matener un adecuado registro de los productos/biológicos para investigación que produce y la distribución a los investigadores.
- 4.1.3 Los productos o biológicos para investigación que serán utilizados para estudios *in vitro* y con animales de experimentación, pueden ir marcados con la siguiente leyenda:

PRECAUCIÓN: Contiene un nuevo producto/biológico para utilizar únicamente para investigación en animales de laboratorio o estudios in vitro. No es para utilizar en humanos.

CAUTION: Contains a new drug / biologic for investigational use only in Laboratory research animals, or for tests in vitro. Not for use in humans

4.2 Responsabilidades del investigador que recibe el producto/biológico

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

PEO: sU-JG08-01

Fecha efectiva:

Página: 3/5

- 4.2.1 El investigador debe asegurarse que el producto/biológico será utilizado conforme a los protocolos aprobados por el Comité de Investigación en Humanos (CHR) o el Comité de Protección de Animales (CAA) de la Institución.
- 4.2.2 El investigador debe administrar y supervisar la disposición del producto biológico solamente a las personas o animales directamente bajo su supervisión personal o de otro investigador que esté a cargo del investigador.
- 4.2.3 El investigador no debe distribuir el producto/biológico de investigación a otra persona que no esté autorizado a recibirlo.
- 4.2.4 Se requiere que el investigador mantenga un adecuado registro de las disposiciones del producto/biológico incluyendo la fecha de solicitud, cantidad requerida, cantidad entregada a voluntarios o animales, esto queda registrado en la ADDENDA No.1
- 4.2.5 Si el investigador termina o el patrocinador del estudio suspende sus experimentos, dar a conocer un historial de la disposición del producto biológico no utilizado dirigido por el patrocinador y regresar el producto/biológico.

4.3 Responsabilidades del patrocinador del producto/biológico

- 4.3.1 Cuando un investigador coordina todos los archivos, el investigador es considerado el Patrocinador del producto/biológico así como de coordinar los asuntos Regulatorios reportando obligaciones tanto de Investigador como de Patrocinador.
- 4.3.2 La UIMIQ debe mantener un adecuado registro mostrando el recibo, forma de envío u otras disposiciones del producto. Estos registros incluyen el nombre del investigador que recibe el producto/biológico, la fecha, la cantidad, la marca de envío.
- 4.3.3 La UIMIQ debe asegurar el regreso del producto/biológico no utilizado de los investigadores que terminaron sus experimentos o no continuaron. La UIMIQ puede autorizar una disposición alternativa del producto/biológico no utilizado garantizando que no existe riesgo para el humano.
- 4.3.4 La UIMIQ debe mantener un registro completo sobre los asuntos financieros pagados a los investigadores clínicos y no-clínicos.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

PEO: sU-JG08-01

Fecha efectiva:

Página: 4/5

4.3.5 La UIMIQ debe retener todos los registros y reportes sobre el producto 2 años después de su aprobación para comercialización o si la administración no es aprobada, debe mantener los registros 2 años después de la liberación del producto para investigación.

4.3.6 La UIMIQ debe retener una copia de las pruebas realizadas al producto como estándar de referencia utilizado para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El director científico es responsable de indicar a los miembros del personal que recibirán este PEO.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

6.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 ADDENDA No. 1

8.2 Bibliografía

8.1.1 FDA, Título 21 Cfr Capítulo 312.57-312.62.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

PEO: sU-JG08-01

Fecha efectiva:

Página: 5/5

ADDENDA No 1: Disposición de Productos/Biológicos de Investigación

Nombre del producto/biológico: _____

Número de lote: _____

PRECAUCION: *Contiene un nuevo producto/biológico para utilizar únicamente para investigación en animales de laboratorio o estudios in vitro. No es para utilizar en humanos.*

CAUTION: *Contains a new drug / biologic for investigational use only in Laboratory research animals, or for tests in vitro. Not for use in humans*

MEDIDAS DE SEGURIDAD: _____

Administrador del producto biológico: _____

Investigador que recibe el producto/biológico: _____

Cantidad de producto/biológico entregado: _____

Protocolo que requiere del producto/biológico: _____

Fecha de entrega (DD/MM/AAAA): _____

Persona que autoriza la entrega: _____
Signature Function

Información de empaque (si se requiere): _____

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: Elaboración de PEO	PEO: sU-JG02-01
	Fecha original: 16/01/2006
	Fecha efectiva:
Título y codificación de la versión anterior: Elaboración de PEO UIM-JG01	Página: 1/5

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Un Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es una descripción escrita de forma detallada, simple y clara de las instrucciones para una operación con la intención de reducir el riesgo de error debido a la comunicación verbal. Debe responder a las preguntas como: ¿Qué hacer?, ¿Cómo se hace?, ¿Por qué hacerlo? Este PEO tiene como objetivo asegurar que todos los PEO contienen los elementos requeridos y son homogéneos.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra a todo el personal relacionado con la escritura, corrección y revisión de las operaciones de los PEO.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado

Con formato: Sangría:
Izquierda: 9 pto, Sangría
francesa: 32.5 pto,
Tabulaciones: -147.5 pto,
Izquierda + 41.5 pto,
Izquierda + No en 45 pto +
189 pto + 324 pto

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: Asegurar que todos
los procedimientos estándar de
operación (PEO) contienen todos
los elementos requeridos y son
homogéneos.¶

Eliminado: To ensure that all
standard operating procedures
(SOPs) contain all the required
elements and that they are
homogenous.

Con formato: Español
(España - alfab. internacional)

Eliminado: A standard
operating procedures (SOP) is a
detailed written description,
simple and clear, of the
instructions for an operation with
the intention of reducing the
inherent risk of errors due to the
management of verbal
communication. It should answer
the basic questions: What to do?
How doing it? and Why doing it?
This SOP has for objective to
ensure that all other SOPs contain
the required elements and are
homogenous.

Con formato: Sangría:
Izquierda: 9 pto, Sangría
francesa: 32.5 pto,
Tabulaciones: -147.5 pto,
Izquierda + 41.5 pto,
Izquierda + No en -138.5 pto

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 2/7

anualmente.

3.2 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

3.3 Distribuir la última versión de este PEO al personal involucrado en la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal involucrado en la realización y revisión de los PEO es capacitado y cumple con los lineamientos incluidos en este PEO.

3.6 Asegurar que la ADDENDA se completa de manera adecuada.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE:

4.1 Tipo de letra

4.2 Formato

4.3 Distribución

4.4 Escritura

4.1 Tipo de letra

4.1.1 Los PEO serán escritos con Times New Roman del número 12

4.1.2 Cada párrafo tendrá numeración

4.2 Formato

4.2.1 Codificación.

Un código identifica cada PEO, (revisar el Contenido del Manual de Calidad sU-JG01-01-01) y se refiere al sitio donde el PEO se aplica, el departamento, la

Con formato: Sangría:
Izquierda: 14.5 pto

Con formato: Numeración y
viñetas

Eliminado: 4.1

Con formato: Justificado,
Sangría: Izquierda: 14.5 pto,
Esquema numerado + Nivel: 2
+ Estilo de numeración: 1, 2,
3, ... + Iniciar en: 1 +
Alineación: Izquierda +
Alineación: 0 pto +
Tabulación después de: 18
pto + Sangría: 18 pto,
Tabulaciones: -147.5 pto,
Izquierda + -138.5 pto, Lista
con tabulaciones + No en 18
pto + 45 pto + 189 pto +

Eliminado: 4.2

Eliminado: 4.3

Eliminado: 4.4

Eliminado: 4.1

Con formato ... [1]

Eliminado: ¶

Con formato: Justificado

Con formato: Numeración y
viñetas ... [2]

Eliminado: 4.1.1

Eliminado: n

Eliminado: .

Eliminado: 4.1.2

Con formato ... [3]

Eliminado: 4.2

Con formato ... [4]

Eliminado: 4.2.1

Con formato: Fuente:
Negrita

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 3/7

versión y la copia.

4.2.2 Fecha efectiva.

Es la fecha escrita día/mes/año (DD/MM/AAAA) la cual el PEO fue aprobado.

4.2.3 Título del procedimiento

El título debe estar escrito en negritas, Times New Roman número 14 y debe dar una clara descripción del contenido del PEO.

4.2.4 Firma/Autoridad

El PEO debe estar firmado por las siguientes autoridades

4.2.4.1 Fecha y Firma de la persona que elaboró el procedimiento

4.2.4.2 Fecha y Firma de la persona que revisó el procedimiento

4.2.4.3 Fecha y Firma de la persona que aprobó el procedimiento

4.2.5 Objetivo

Describir la meta del PEO, generalmente no debe ser de más de 3 líneas.

4.2.6 Alcance

Indicar las personas involucradas en este procedimiento.

4.2.7 Responsabilidad

Esta sección contiene la responsabilidades de:

4.2.7.1 Agente de Aseguramiento de Calidad

4.2.7.2 Agente de Control de Calidad

4.2.8 Procedimiento.

Esta sección incluye:

Eliminado: 4.2.2

Con formato ... [5]

Eliminado: 4.2.3

Con formato ... [6]

Con formato ... [7]

Eliminado: .

Con formato ... [8]

Eliminado: ¶ ... [9]

Con formato ... [10]

Eliminado: .

Con formato ... [11]

Con formato ... [12]

Con formato ... [13]

Con formato ... [14]

Con formato: Numeración y viñetas ... [15]

Eliminado: ¶

Eliminado: 4.2.5

Con formato ... [16]

Eliminado: .

Con formato ... [17]

Con formato ... [18]

Con formato ... [19]

Con formato ... [20]

Eliminado: 4.2.6

Con formato ... [21]

Con formato ... [22]

Con formato ... [23]

Eliminado: .

Con formato ... [24]

Eliminado: ¶ ... [25]

Con formato ... [26]

Con formato ... [27]

Eliminado: .

Con formato ... [28]

Con formato ... [29]

Eliminado: 4.2.7.1

Con formato ... [30]

Eliminado: 4.2.7.2

Con formato ... [31]

Eliminado: 4.2.8

Con formato ... [32]

Con formato ... [33]

Con formato ... [34]

Con formato ... [35]

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 4/7

4.2.8.1 Índice del contenido en este apartado

4.2.8.2 Instrucciones: descripción detallada requerida para desarrollar el procedimiento

4.2.8.3 Seguridad: indicar las medidas de seguridad que el personal debe tomar en cuenta para realizar este procedimiento.

4.2.8.4 Material: descripción del equipo y /o material requerido

4.2.8.5 Frecuencia: indicar la frecuencia de las instrucciones contenidas en este procedimiento.

4.2.8.6 Comentarios: si existe un apartado en particular para este procedimiento, será anotado en este apartado.

4.2.9 Documentación

En este apartado incluye:

4.2.9.1 Índice: se indica una lista de los apéndices, figuras, tablas, etc.

4.2.9.2 Apéndice: lista de equipo y materiales no incluidos en la sección del procedimiento

4.2.9.3 ADDENDA: formas que se completan cuando se realiza un PEO para control de cambios.

4.2.9.4 Bibliografía: todos los documentos consultados para escribir o revisar un PEO.

4.2.10 Pies de página

Se utiliza para escribir una anotación en la parte superior el PEO, por ejemplo el código.

4.3 Distribución

4.3.1 Todas las copias así como las versiones originales serán archivadas conforme al PEO U-JG04-01 Almacenamiento y Recuperación de Registros y Documentos.

4.3.2 Las copias certificadas serán preparadas por el Agente de Control de Calidad.

4.3.3 La persona que realizó el PEO debe tener una copia certificada.

4.3.4 El Agente de Control de Calidad está a cargo de distribuir las versiones recientes

Eliminado: 4.2.8.1

Eliminado: 4.2.8.2

Eliminado: 4.2.8.3

Eliminado: 4.2.8.4

Eliminado: 4.2.8.5

Eliminado: 4.2.8.6

Eliminado: 4.2.9

Con formato ... [36]

Con formato ... [37]

Con formato ... [38]

Eliminado: .

Con formato ... [39]

Eliminado: 4.2.9.1

Eliminado: 4.2.9.2

Eliminado: 4.2.9.3

Eliminado: 4.2.9.4

Con formato ... [40]

Eliminado: 4.2.10

Con formato ... [41]

Con formato ... [42]

Eliminado: ¶

Con formato ... [43]

Con formato ... [44]

Con formato ... [45]

Con formato ... [46]

Eliminado: 4.3

Con formato ... [47]

Con formato ... [48]

Eliminado: 4.3.1

Con formato ... [49]

Eliminado: 4.3.2

Con formato ... [50]

Con formato ... [51]

Eliminado: <#>¶ ... [52]

Con formato ... [53]

Con formato ... [54]

Eliminado: 4.3.4

Con formato ... [55]

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 5/7

de este PEO y la colección de la versión anterior.

4.3.5 Cuando un PEO caduque las copias serán retiradas, almacenando una copia certificada del mismo. El Agente de Control de Calidad es responsable de eliminar estos documentos.

4.4 Escritura

4.4.1 Cuando un PEO sea escrito y revisado, el escritor debe dar a la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC quien verificará que las observaciones realizadas tengan el formato y el contenido acorde al sU-JG18-01 Revisión y aprobación de Procedimientos.

5.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

5.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe informarse al Agente de Asuntos Regulatorios.

6.0 CONFIDENCIALIDAD

6.1 El Director Científico es el responsable de la autorización del personal que tendrá acceso al contenido de este manual.

7.0 DOCUMENTACIÓN

7.1 ADDENDA No. Revisión y Corrección de un PEO

7.2 Bibliografía:

7.2.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL., NMX - CC - 018: 1996 IMNC (ISO 10013 :1995) Sistema de aseguramiento de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)

Con formato: Sangría:
Izquierda: 32.5 pto

Eliminado: <#>¶
4.3.5

Con formato: Justificado,
Sangría: Izquierda: 32.5 pto,
Esquema numerado + Nivel: 3
+ Estilo de numeración: 1, 2,
3, ... + Iniciar en: 1 +
Alineación: Izquierda +
Alineación: 0 pto +
Tabulación después de: 36
pto + Sangría: 36 pto,
Tabulaciones: 68.5 pto, Lista
con tabulaciones + No en 36

Con formato: Justificado,
Tabulaciones: No en 189 pto

Eliminado: 4.4

Con formato ... [56]

Con formato ... [57]

Con formato ... [58]

Eliminado: 6.0

Con formato ... [59]

Eliminado: 6.1

Con formato ... [60]

Eliminado: ser

Eliminado: do

Eliminado: ¶ ... [61]

Con formato ... [62]

Eliminado: 7.1

Con formato ... [63]

Eliminado: 8.0

Con formato ... [64]

Con formato ... [65]

Eliminado: 8.1

Con formato ... [66]

Con formato: Numeración y
viñetas ... [67]

Con formato ... [68]

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 6/7

7.2.2 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL. NMX - CC - 004: 19951MNC (ISO 9002: 1994), Sistema de aseguramiento de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)

7.2.3 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, nmx-cc-9000-imnc-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)

Con formato: Sangría:
Izquierda: 32.5 pto,
Tabulaciones: 68.5 pto, Lista
con tabulaciones + No en
106.8 pto

Con formato: Sangría:
Izquierda: 32.5 pto

Eliminado: ¶

Con formato: Sangría:
Izquierda: 32.5 pto,
Tabulaciones: 68.5 pto, Lista
con tabulaciones + No en
106.8 pto

Con formato: Sin Mayúsculas

Con formato: Sin Mayúsculas

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Elaboración de PEO

PEO: sU-JG02-01

Fecha efectiva:

Página: 7/7

Addenda No. 1 Revisión y corrección de PEO

Código de PEO : _____

Fecha en que se expide: _____

Actividad a Realizar: Revisión / Corrección (señalar la actividad)

Nombre del solicitante y el cargo que desempeña: _____

Correcciones que se requieren realizar: _____

Motivos para la corrección / modificación: _____

Firma del solicitante: _____

Resultado de la solicitud: Aprobado / Rechazado (señalar resultado)

Firma Director Científico _____

Firma Revisor Asignado _____

Con formato: Interlineado:
1,5 líneas, Tabulaciones: 207
pto, Izquierda + 324 pto,
Izquierda

Con formato: Fuente:
Negrita

Página 2: [1] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:17:00
Sangría: Sangría francesa: 3.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, Izquierda + No		
Página 2: [2] Cambio	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:17:00
Numeración y viñetas con formato		
Página 2: [3] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:17:00
Inglés (Estados Unidos)		
Página 2: [4] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:18:00
Justificado, Sangría: Sangría francesa: 3.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, I		
Página 3: [5] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:22:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [6] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:22:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [7] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:22:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [8] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:22:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [9] Eliminado	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:19:00

4.2.4

Página 3: [10] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Fuente: Negrita		
Página 3: [11] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81		
Página 3: [12] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Fuente: Negrita		
Página 3: [13] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [14] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [15] Cambio	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:20:00
Numeración y viñetas con formato		
Página 3: [16] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [17] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [18] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [19] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00

Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto

Página 3: [20] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [21] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81 pto + 189 pt		
Página 3: [22] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [23] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [24] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:23:00
Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [25] Eliminado	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:21:00

4.2.7

Página 3: [26] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [27] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81 pto + 189 pt		
Página 3: [28] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [29] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [30] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:23:00
Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Sangría francesa: 45 pto, Esquema numerado + Nivel: 4 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 113.5		
Página 3: [31] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Tabulaciones: No en 189 pto		
Página 3: [32] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81		
Página 3: [33] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 3: [34] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 3: [35] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:24:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [36] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:22:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81		

Página 4: [37] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 4: [38] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [39] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [40] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Tabulaciones: No en 189 pto		
Página 4: [41] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:24:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: No en 36 pto + 81		
Página 4: [42] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 4: [43] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Fuente: Sin Negrita		
Página 4: [44] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [45] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:25:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 68.5 pto, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [46] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:24:00
Justificado, Tabulaciones: No en 81 pto + 189 pto + 324 pto		
Página 4: [47] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:24:00
Justificado, Sangría: Sangría francesa: 3.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, I		
Página 4: [48] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:24:00
Inglés (Estados Unidos)		
Página 4: [49] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:25:00
Justificado, Tabulaciones: No en 189 pto		
Página 4: [50] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 68.5 pto, Lista con		
Página 4: [51] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
Sangría: Izquierda: 32.5 pto		
Página 4: [52] Eliminado	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:25:00

4.3.3

Página 4: [53] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 68.5 pto, Lista con		
Página 4: [54] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00

Justificado, Tabulaciones: No en 189 pto

Página 4: [55] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Justificado, Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 3 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 68.5 pto, Lista con

Página 5: [56] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Fuente: Negrita, Inglés (Estados Unidos)

Página 5: [57] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Inglés (Estados Unidos)

Página 5: [58] Con formato	Alejandra Tenorio	11/03/2007 23:26:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Justificado, Sangría: Sangría francesa: 3.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, I

Página 5: [59] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:04:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: 45 pto, Izquierda

Página 5: [60] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:05:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Sangría: Izquierda: 14.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, Lista con tabulacion

Página 5: [61] Eliminado	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:05:00
---------------------------------	--------------------------	----------------------------

7.0

Página 5: [62] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:05:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: 45 pto, Izquierda

Página 5: [63] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:05:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Sangría: Izquierda: 14.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, Lista con tabulacion

Página 5: [64] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:06:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Esquema numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: 45 pto, Izquierda + 189 pto, Izquierda + 324 pto, Izquierda

Página 5: [65] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:06:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Justificado, Sangría: Izquierda: 14.5 pto, Esquema numerado + Nivel: 2 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto, Tabulaciones: -147.5 pto, Lista c

Página 5: [66] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:07:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Sangría: Izquierda: 32.5 pto, Tabulaciones: 68.5 pto, Lista con tabulaciones + No en 106.8 pto

Página 5: [67] Cambio	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:06:00
------------------------------	--------------------------	----------------------------

Numeración y viñetas con formato

Página 5: [68] Con formato	Alejandra Tenorio	14/03/2007 17:06:00
-----------------------------------	--------------------------	----------------------------

Sangría: Izquierda: 70.8 pto

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha original: 16/01/2007

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/ 15

Escrito por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer la distribución de las áreas de producción en la UIMIQ como parte de las estrategias de la mejora continua para una mejor ubicación de las áreas de trabajo.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra a todo el personal encargado de la producción y utilización de agentes infecciosos y de vacunas experimentales o sus productos intermedios.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 2/15

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento y puede referirse a este para la producción y utilización de agentes infecciosos, vacunas experimentales y sus productos intermedios.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

- 4.1 Descripción, identificación y limitación del área de Producción
- 4.2 Distribución del material de laboratorio en el área de Producción
- 4.3 Personal autorizado para ingresar al área de Producción
- 4.4 Equipo de protección utilizado por el personal
- 4.5 Circulación en el área de Producción
- 4.6 Mantenimiento y limpieza general del área de Producción
- 4.7 Almacenamiento del material en el área de Producción

4.1 Descripción, identificación y limitación del área de Producción

- 4.1.1 La Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ) se encuentra ubicada en el 1er piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
- 4.1.2 La distribución de la UIMIQ se compone de áreas de investigación, un laboratorio de confinamiento P2 y un laboratorio de producción para las vacunas experimentales.
- 4.1.3 Se encuentra también una zona para cultivo celular, área de congeladores, almacén de reactivos, cuarto para material radiactivo, un área de esterilización y un laboratorio de confinamiento P2 donde se cultiva *Entamoeba histolytica* como parte de sus líneas de investigación.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 3/15

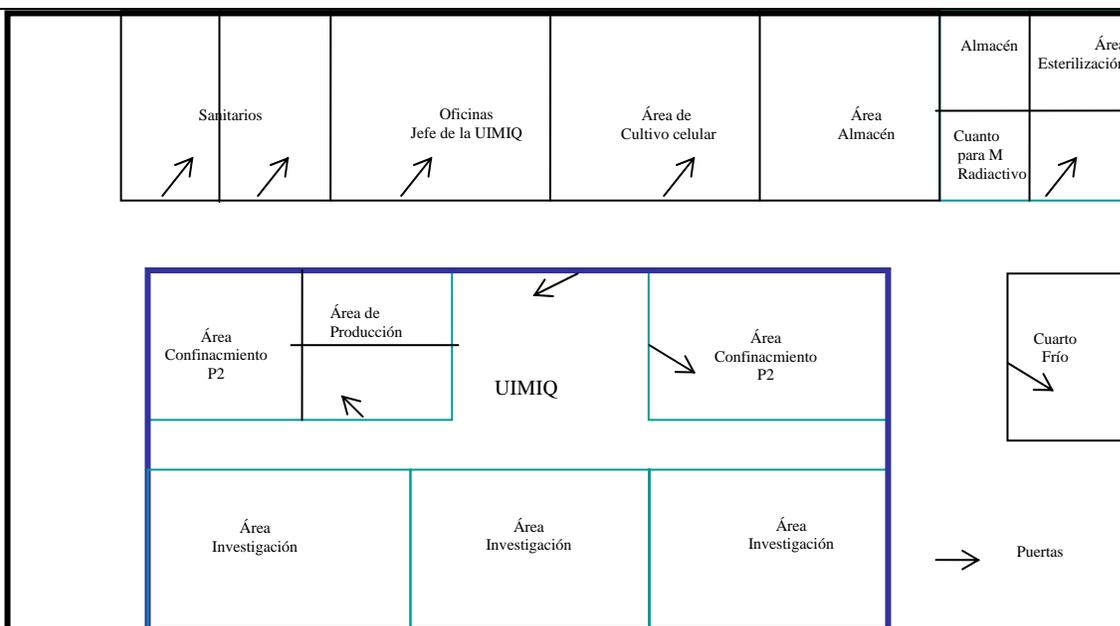


FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN DE LA UIMI Q

4.1.4 El área de producción de la UIMI Q se encuentra dividida en 09 áreas (FIGURA 2)

4.1.4.1 Área de cambio 1, considerada un área gris, es donde se almacena la ropa para las áreas II y III, es un lugar que requiere un confinamiento P2.

4.1.4.2 Área 2: Fermentación, ruptura y extracción de las proteínas con un confinamiento de bioseguridad P2.

4.1.4.3 Área 3: Purificación, conjugación y dosificado de productos inyectables

4.1.4.4 Área 4: Esterilización

4.1.4.5 Área 5: Refrigeradores y Congeladores

4.1.4.6 Área 6: Almacén de Reactivos

4.1.4.7 Área 7: Control Analítico

4.1.4.8 Área 8: Estudios pre – clínicos de laboratorio

4.1.4.9 Área 9: Control de Documentos

4.1.4.10 Área Bioterio Ubicado edificio Medicina Experimental (Hospital Gral de México) donde se realizan parte de los ensayos no- clínicos.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 4/15

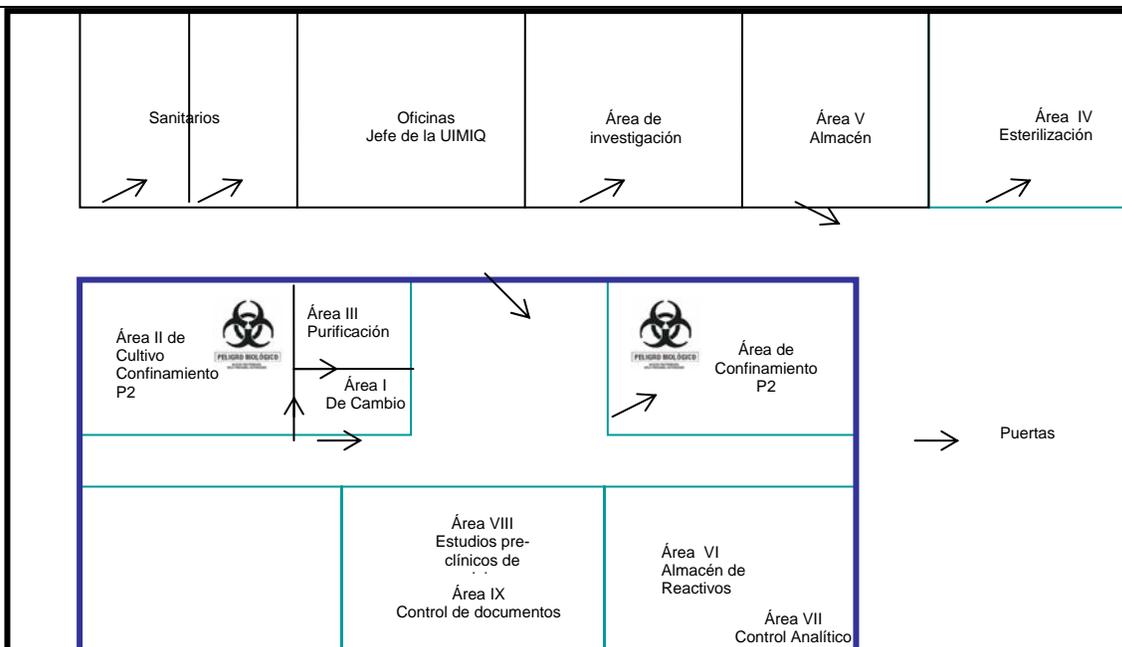


FIGURA 2: DISTRIBUCIÓN ÁREA DE PRODUCCIÓN

4.1.5 El Laboratorio de Producción, está dividida en 3 secciones conforme a las actividades realizadas dentro de las mismas. Existe sólo una puerta de acceso general a un área Gris (Área de Cambio). A partir del área Gris, existe dos puertas de acceso a las áreas Área de Cultivo (Confinamiento P2) y un Área limpia (Dosificado), respectivamente.

4.1.5.1 Área de cambio 1 se almacena el material y reactivos para la preparación de los medios de cultivo así como el material para la extracción de las proteínas y equipo de seguridad para entrar a las áreas, cuenta con un refrigerador/congelador para almacenar el material, las vacunas experimentales y sus productos intermedios. En esta área existen las puertas No. 2 y 3, las cuales comunican al laboratorio de cultivo nivel 2 de bioseguridad y el área limpia de purificación, conjugado y dosificado de las vacunas experimentales y productos intermedios respectivamente.

4.1.5.2 Área 2 es una Zona de Nivel de Bioseguridad Tipo 2. En este apartado se lleva a cabo el cultivo y la obtención de biomasa de *S. typhi* 9,12 Vi:d, cepa semilla y

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 5/15

cepa de trabajo, ruptura de bacteria y extracción de las proteínas. También se lleva cabo la producción de *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*. Para el trabajo con agentes infecciosos se cuenta con un gabinete de bioseguridad Clase II tipo A.

- 4.1.5.3 Área 3 corresponde un área limpia, con sistema para purificación de aire con presión positiva. Se lleva a cabo la purificación de los productos intermedios, diálisis, conjugación y dosificación del producto. Además, se encuentra una campana de flujo laminar de clase 100 donde esta acoplado el sistema de purificación de los intermediarios y dosificado. El acceso es restringido y tiene una exclusiva para material. La entrada es por el área de cambio I.
- 4.1.5.4 Área 4 corresponde a la zona de limpieza, desinfección y esterilización del material utilizado en las áreas de producción e investigación.
- 4.1.5.5 Área 5 contiene un refrigerador de 2 – 6°C y también congeladores de -20°C y -70°C. Existe también el cuarto frío de 2 – 6°C utilizado como almacén.
- 4.1.5.6 Área 6 lugar donde se almacenan los reactivos empleados para control analítico.
- 4.1.5.7 Área 7 en este apartado se realizan las pruebas de control analítico. Las pruebas que requieran condiciones de esterilidad, se realizarán en el área de Cultivo Celular.
- 4.1.5.8 Área 8, en este apartado se desarrollarán los estudios pre-clínicos de laboratorio.
- 4.1.5.9 Área 9 esta área donde el director del proyecto desarrolla sus actividades y la Unidad QA/QC almacena, archiva y realiza el control de documentos.
- 4.1.5.10 Bioterio, lugar donde se conservan los modelos animales que se utilizarán para pruebas de control del producto. Este lugar se encuentra ubicado en el Edificio de Investigación de la UNAM 2o. piso ubicado en el Hospital General.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 6/15

4.2 Distribución del material de laboratorio en el área de Producción (FIGURA 3)

4.2.1 Área I:

- 4.2.1.1 Material para la técnica de vestido
- 4.2.1.2 Material para sanitización del personal
- 4.2.1.3 Refrigerador / congelador (Aparato 137)
- 4.2.1.4 Acceso restringido solo al material requerido para la producción de las vacunas experimentales

4.2.2 Área II:

- 4.2.2.1 Equipo y materiales para cultivo (Aparatos 123,126, 127, 129,135, 140)
- 4.2.2.2 Material y equipo para la manipulación de microorganismos (Aparatos 123)
- 4.2.2.3 Material para la obtención de productos intermedios (Aparatos 123, 128, 130, 123, 131, 132, 133, 130)

4.2.3 Área III

- 4.2.3.1 Material para la Purificación de las Porinas por FPLC (Aparato 138)
- 4.2.3.2 Material para la Purificación de rVLP04
- 4.2.3.3 Material para la Conjugación PAL-typhoid
- 4.2.3.4 Material para la Diálisis
- 4.2.3.5 Material para el Dosificado (Aparato 139)

4.3 Personal autorizado para ingresar al área de Producción

- 4.3.1 El personal autorizado tiene acceso al área de Producción
- 4.3.2 La definición de personal autorizado se encuentra en el PEO U-PG02-01.
- 4.3.3 La Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad es el encargado de proporcionarle toda la información necesaria para ingresar al área de Producción.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 7/15

4.4 Equipo de protección utilizado por el personal

Equipo	Área										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Bata para laboratorio	X	X		X	X	X	X	X		X	
Overol y ropa estéril,			X								
Guantes de látex, vinilo, nitrilo		X	X	X	X	X	X	X		X	
Cubre bocas		X	X								
Gafas de seguridad	X	X									
Mascarillas		X	X								
Zapatones		X	X							X	
Cofia			X							X	

X: material obligatorio

4.5 Circulación en el área de Producción (FIGURA 3)

4.5.1 **Área de cambio I:** Cuenta con una puerta de acceso 1, restringido e identificada con el símbolo de peligro biológico (ADDENDA No. 1), una puerta que comunica con área II y una puerta que comunica con área III. En esta puerta existe un registro que contiene las actividades y el operador que está realizando las actividades.

4.5.2 **Área II:** para ingresar es por la puerta no. 2, el acceso a esta área es controlado, e identificada con el símbolo de peligro biológico (ADDENDA No. 2) tiene una exclusiva hacia el área III para la entrega del producto crudo. No se podrá acceder a esta área si la puerta 1 y 3 se encuentran abiertas. En esta puerta existe un registro que contiene las actividades y el operador que está realizando las actividades (ADDENDA No. 3)

4.5.3 **Área III.** El ingreso es por puerta no 3. El acceso es restringido e identificado con una señal de advertencia (ADDENDA No. 4) y tiene una exclusiva para material. La entrada es por el área de cambio I. No podrá ingresar al área si la puerta 1 o 2 se encuentran abiertas. En esta puerta existe un registro que contiene las actividades y el operador que está realizando las actividades (ADDENDA No. 3)

4.5.4 Para las **áreas IV, V, VI, VII, VIII, IX** son de acceso restringido, para ingresar se necesita autorización del Directo Científico así como de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 8/15

4.5.5 Existe en la UIMIQ otro laboratorio de confinamiento P2 donde se cultiva *Entamoeba histolytica*. El acceso a esta área es controlado, se encuentra identificado con el símbolo de peligro biológico (ADDENDA 5)

4.5.6 El área X de bioterio ingresará personal asignado por el Director Científico y la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad entrenado en el trabajo de animales de laboratorio, con el uniforme adecuado.

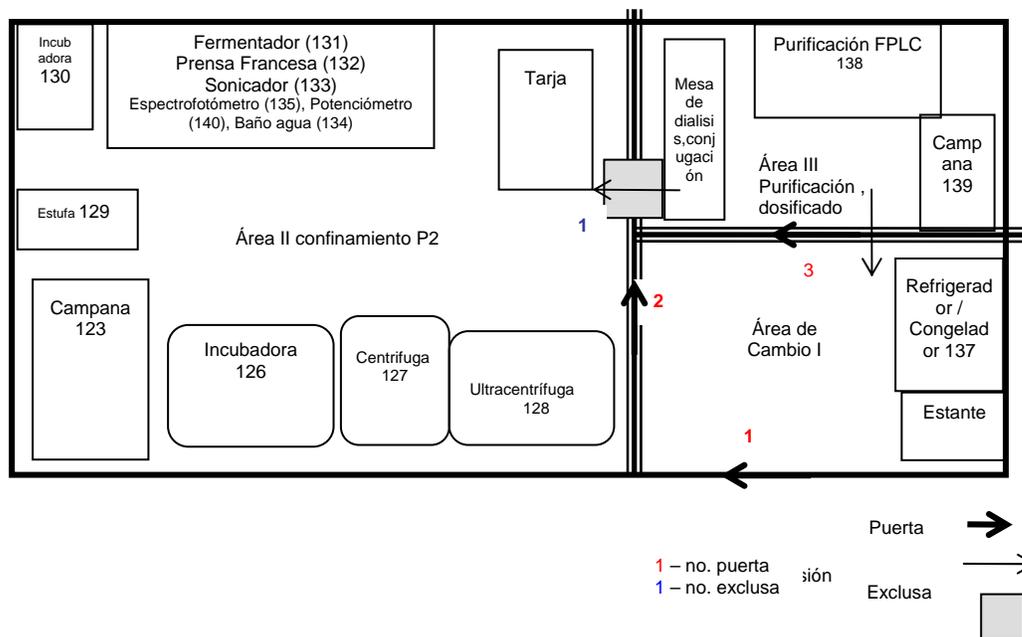


FIGURA 3: DISTRIBUCIÓN DE EQUIPOS EN EL LABORATORIO DE PRODUCCIÓN

4.6 Mantenimiento y limpieza general del área de Producción

4.6.1 Para la limpieza del área de Producción se emplea un agente de limpieza Extran MA 02 de pH neutro que junto con Hipoclorito de Sodio 500ppm permite la sanitización completa del área de Producción.

4.6.2 El Extran 2% se utiliza para la limpieza de superficies y de metales sensibles.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 9/15

4.6.3 El hipoclorito de sodio 500ppm se utiliza para sanitizar superficies excepto acero inoxidable.

4.6.4 El uso de una mezcla de Etanol/ Isopropanol también se utiliza para sanitizar la zona de trabajo.

4.6.5 El gabinete de seguridad cuenta con una lámpara UV que permanece encendida cuando no se está utilizando.

4.7 Almacenamiento del material en el área de Producción

4.7.1 El material para la producción de la vacuna candidata quedará contenido en el Área de cambio I marcado con una etiqueta indicando la fecha de arribo, número de lote y la persona que lo almacenó y el número de inventario de la UIMIQ.

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El director científico es responsable de indicar a los miembros del personal que recibirán este PEO.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

6.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 ADDENDA

8.1.1 No. 1 Identificación de laboratorio de Producción

8.1.2 No. 2 Identificación Área II de Cultivo confinamiento P2

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 10/15

- 8.1.3 No. 3 Registro de las actividades en el laboratorio de producción
- 8.1.4 No. 4 Identificación Área de Purificación
- 8.1.5 No. 5 Identificación de Área de Cultivo *Entamoeba histolytica* confinamiento P2

8.2 Bibliografía:

- 8.2.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)
 - 6. gestión de los recursos
 - 6.3 infraestructura
- 8.2.2 Organización Mundial de la Salud. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. Ginebra 2005. Tercera Edición. P 9-20, 57-70

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 11/15

ADDENDA No. 1 Identificación de laboratorio de Producción.

PUERTA 1



PELIGRO BIOLÓGICO

LABORATORIO DE PRODUCCIÓN

TRABAJANDO CON AGENTES INFECCIOSOS

ACCESO RESTRINGIDO A PERSONAL AUTORIZADO

NIVEL DE BIOSEGURIDAD 2

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 12/15

ADDENDA No. 2 Identificación del Área de Cultivo confinamiento P2

PUERTA 2



PELIGRO BIOLÓGICO

ÁREA II DE CULTIVO

TRABAJANDO CON AGENTES INFECCIOSOS

ACCESO RESTRINGIDO A PERSONAL AUTORIZADO

NIVEL DE BIOSEGURIDAD 2

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 13/15

**ADDENDA No. 3 REGISTRO DE ACTIVIDADES DENTRO LABORATORIO
DE PRODUCCIÓN**

DMP _____

Nombre del Operario: _____

Fecha (DD/MM/AAAA): _____

Actividad Realizada: _____

Responsable del área: _____

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 14/15

ADDENDA No. 4 Identificación del Área 3 de Purificación

PUERTA 3



ÁREA III PURIFICACIÓN

ÁREA LIMPIA

**PRECAUCIÓN CUARTO CON PRESIÓN POSITIVA
MANTENER LA PUERTA CERRADA TODO EL TIEMPO**

ACCESO RESTRINGIDO A PERSONAL AUTORIZADO

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Infraestructura y Área de Producción

PEO: sU-PG01-01-

Fecha efectiva:

Página: 15/15

ADDENDA No. 5 Identificación del Área de Cultivo confinamiento P2



PELIGRO BIOLÓGICO

ÁREA DE CULTIVO *Entamoeba histolytica*

TRABAJANDO CON AGENTES INFECCIOSOS

ACCESO RESTRINGIDO A PERSONAL AUTORIZADO

NIVEL DE BIOSEGURIDAD 2

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Objetivos y Políticas de la Unidad QA/QC

PEO: sU-JG11-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior:

Objetivos UIM-DG-05

Página: 1/ 3

Escrito por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer las políticas y objetivos de la Unidad QA/QC en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra a todo el personal de la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Objetivos y Políticas de la Unidad QA/QC

PEO: sU-JG11-01

Fecha efectiva:

Página: 2/3

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento y puede referirse a este para el desarrollo de estudios no-clínicos y buenas prácticas de manufactura de las vacunas experimentales.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE:

- 4.1 Políticas
- 4.2 Objetivos

4.1 Políticas

- 4.1.1 Permitir el desarrollo y la producción de las vacunas experimentales en un ambiente de investigación básica así como un contexto académico.
- 4.1.2 Favorecer las medidas de bioseguridad para el personal de la UIMIQ.
- 4.1.3 Desarrollar un producto puro, seguro y efectivo
- 4.1.4 Establecer un sistema de prevención para obtener un producto bajo un proceso consistente estableciendo la mejora continua.

4.2 Objetivos:

- 4.2.1 Establecer las medidas de bioseguridad para el personal de la UIMIQ.
- 4.2.2 Promover el respeto de los principio éticos en la investigación en animales y en humanos
- 4.2.3 Desarrollar la transparencia del diseño, desarrollo y producción de vacunas experimentales.
- 4.2.4 Establecer los procedimientos para asegurar un adecuado uso de las áreas de infraestructura de la UIMIQ.
- 4.2.5 Promover el desarrollo las vacunas experimentales mediante el uso de Buenas Prácticas estableciendo PEOs, registros de producción, control analítico.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Objetivos y Políticas de la Unidad QA/QC

PEO: sU-JG11-01

Fecha efectiva:

Página: 3/3

- 4.2.6 Resolver las acciones correctivas y tomar acciones preventivas necesarias.
- 4.2.7 Asegurar el cumplimiento de los PEO de la UIMIQ para todos los estudios no-clínicos de laboratorio, realizados para el desarrollo de las vacunas experimentales.
- 4.2.8 Asegurar el cumplimiento de los PEO de la UIMIQ para la producción de todos los lotes de vacunas experimentales y de productos intermedios.

5.0 DISTRIBUCIÓN

- 5.1 El Director Científico es el responsable de la autorización del personal que tendrá acceso al contenido de este manual.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 6.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe ser informado al Agente de Asuntos Regulatorios.

7.0 CONFIDENCIALIDAD

- 7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección

8.0 DOCUMENTACIÓN

- 8.1 Bibliografía:

- 8.1.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)
 - 5 Responsabilidad de la dirección
 - 5.3 políticas de calidad

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha original: 01/03/2007

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/7

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer el procedimiento para solicitar y liberar el Documento Maestro de Producción de instrucciones y formato de registro (DMP) para la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ

2.0 ALCANCE

2.1 Este PEO está dirigido para el personal que involucrado en el cultivo de microorganismos y la producción de extractos biológicos y de vacunas experimentales en la Unidad de UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 2/7

- 3.1 El Agente de Control de Calidad tiene a cargo el archivo de documentación (desempeño de su cargo de Responsable del Control Oficial de Documentos)
- 3.2 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado anualmente.
- 3.3 Archivar la versión original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.
- 3.4 Distribuir la última versión de este PEO al personal involucrado en la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ.
- 3.5 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

- 3.6 Asegurar que el personal autorizado para la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ son capacitados para desempeñar sus actividades.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

- 4.1 Características generales para solicitar el Documento Maestro de Producción instrucciones y registro (DMP).
- 4.2 Preparación de la Orden de Producción
- 4.3 Emisión del DMP
- 4.4 Asignación de número de lote
- 4.5 Asignación de clave para la Orden de Producción

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 3/7

4.6 Asignación de clave para el DMP

4.7 Liberación del DMP de instrucciones y registro

4.1 Características generales para solicitar el Documento Maestro de Producción instrucciones y registro.

4.1.1 Para coordinar los procedimientos para solicitar la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales debe solicitarse una Orden de Producción que debe ser escrita por la Dirección de la UIMIQ y el DMP de instrucciones y registro debe ser realizada por la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC antes de comenzar la operación.

4.2 Preparación de la Orden de Producción

4.2.1 La Unidad de Control y Aseguramiento de la UIMIQ debe realizar un documento titulado “Orden de Producción” para los siguientes materiales:

- 4.2.1.1 *Salmonella typhi*, cepa 9, 12, Vi:d (ATCC 993)
- 4.2.1.2 *S. typhi* tipo silvestre Banco Maestro Cepa semilla
- 4.2.1.3 *S. typhi* tipo silvestre Banco Maestro Cepa de trabajo
- 4.2.1.4 *S. typhi* mutante 1 Banco Maestro Cepa semilla
- 4.2.1.5 *S. typhi* mutante 1 Banco Maestro Cepa de trabajo
- 4.2.1.6 *S. typhi* mutante 2 Banco Maestro Cepa semilla
- 4.2.1.7 *S. typhi* mutante 2 Banco Maestro Cepa de trabajo
- 4.2.1.8 *Ec-r-VLP04* Banco Maestro Cepa de trabajo
- 4.2.1.9 Producto intermedio No. 1 a partir de *S. typhi* tipo silvestre
- 4.2.1.10 Producto intermedio No. 1 a partir de *S. typhi* mutante 1

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 4/7

4.2.1.11 Producto intermedio No. 1 a partir de *S. typhi* mutante 2

4.2.1.12 Producto intermedio No. 2 rVLP04

4.2.1.13 Vacuna experimental PAL- typhoid

4.2.2 Deben incluirse los documentos siguientes:

4.2.2.1 Nombre del producto, sustancia u organismo.

4.2.2.2 Tamaño de lote. El tamaño de lote se determina conforme al alcance del PEO.

4.2.2.3 Fecha de solicitud

4.2.2.4 Firma de autorización dada por la Administración que autoriza la Orden de Producción.

4.2.2.5 Firma del Agente de Control de Calidad que mantiene el registro de los procesos de producción.

4.2.2.6 Firma del Agente de Aseguramiento de Calidad debe validar el DMP (instrucciones y registros) emitidas para la producción.

4.2.2.7 Numero de Orden de Producción

4.2.2.8 Número de lote

4.3 Emisión del Documento Maestro de Producción

4.3.1 El Jefe de Producción solicita a la Unidad QA/QC el DMP (instrucciones y registro) presentando la Orden de Producción. El DMP debe identificar el producto, número de Orden de Producción, número de lote, fecha de producción, la firma del Agente QC quien mantiene el registro de los procesos de producción, la firma del Agente QA que dará validez al DMP, la referencia de los PEOS adecuados, lugar de

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 5/7

producción y la firma del Jefe de Producción.

4.4 Asignación del número de lote

4.4.1 El número de lote se determina de la siguiente forma: se coloca “L” en mayúsculas seguida de un guión y a continuación número de 4 dígitos comenzando con 1234 para el primer lote de producción ya sea microorganismo, extracto o vacuna experimental. El segundo lote que se produzca tendrá el número L-1235, etc...

4.5 Asignación de clave para la Orden de Producción

4.5.1 La clave para la Orden de Producción se determina de la siguiente forma: el año en 4 dígitos seguido de un guión y a continuación un número de 4 dígitos comenzando con 1234. Por ejemplo, la primera orden de producción es 2007-1234, la segunda orden es 2007-1235, etc... Para el próximo año, la primera orden de producción podría ser 2008-1236 si la última orden de producción del 2007 fuera 2007-1235.

4.6 Asignación de clave para el Documento Maestro de Producción (DMP)

4.6.1 La clave de la Orden de Producción se realiza de la siguiente forma: se coloca “DMP” en letras mayúsculas seguida de un guión y a continuación número de 4 dígitos comenzando con 1234 para el primer lote microorganismos, extracto o vacuna experimental. El siguiente DMP tendrá la clave siguiente DMP-1235 para un lote de microorganismos, extracto o vacuna experimental.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 6/7

4.7 Liberación del DMP de instrucciones y registro

- 4.7.1 El DMP debe ser validado por la Unidad QA/QC antes de realizarse para asegurar que la versión es correcta, con instrucciones claras permitiendo la producción con las instrucciones adecuadas.
- 4.7.2 El DMP debe ser numerado con un solo número de lote, clave de DMP, con fecha y firma cuando se realice.

5.0 DISTRIBUCIÓN

- 5.1 El director científico es responsable de indicar a los miembros del personal que recibirán este PEO.

6.0 CONFIDENCIALIDAD

- 6.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ

7.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.2 Bibliografía

- 8.2.1 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 211. Buenas Prácticas de Laboratorio para productos farmacéuticos terminados

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Orden de Producción y liberación del Documento
Maestro de Producción**

PEO: sU-PG05-01

Fecha efectiva:

Página: 7/7

8.2.2 Buenas Prácticas de Manufactura para industrias e importadores. Salud Canadá

8.2.3 Proy NOM-059 SSA1 Buenas Prácticas de Manufactura.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/7

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer el procedimiento para la producción de lote para producto terminado, productos intermedios, que servirán como lotes de referencia para la Unidad QA/QC en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra al personal de la UIMIQ autorizado para evaluar la calidad del producto terminado así como de los productos intermedios en la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 2/7

anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

3.3 Distribuir la última versión de este PEO al personal involucrado en la evaluación de la calidad del producto terminado así como de los productos intermedios en la UIMIQ.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal autorizado para evaluar la calidad de los productos terminados así como de los productos intermedios son capacitados para desempeñar sus actividades.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Definición de lote de referencia

4.2 Producción de un lote de referencia

4.3 Documento maestro de producción (instrucciones y registro) de un lote de referencia

4.4 Aseguramiento y Control de calidad de un lote de referencia

4.5 Utilización de lote de referencia

4.6 Almacenamiento y estabilidad de lote de referencia

4.7 Registro de lote de referencia

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 3/7

4.1 Definición de lote de referencia

- 4.1.1 Un lote de referencia es un producto terminado o productos intermedios producidos por indicación la Unidad de Aseguramiento de Calidad que sirva como parámetro para asegurar la consistencia de los subsecuentes lotes.
- 4.1.2 La vacuna candidata PAL-typhoid en investigación se produce por la conjugación de los productos intermedios 1 y 2. Por este motivo La Unidad de Aseguramiento de Calidad debe asegurar y almacenar la producción de un lote de referencia para los productos intermedios 1 y 2 así como la vacuna candidata (producto terminado).
- 4.1.3 La UIMIQ puede también producir y almacenar lotes de referencia para otros productos biológicos bajo investigación (ej OmpC).

4.2 Producción de un lote de referencia

- 4.2.1 La administración de la UIMIQ entrega la orden de producción de lote de referencia se entrega al personal encargado de la producción.
- 4.2.2 Los motivos para solicitar la producción de un lote de referencia se documenta por la Unidad de Aseguramiento de Calidad (ADDENDA No. 1)

4.3 Documento maestro de producción (instrucciones y registro) de un lote de referencia

- 4.3.1 La Unidad de Aseguramiento de Calidad es la única sección dentro de la organización de la UIMIQ que puede liberar las instrucciones del Documento Maestro de Producción para la producción de lote de referencia.
- 4.3.2 Cuando la producción de un lote de referencia de un producto intermedio, el Agente de Aseguramiento de Calidad indica al operador encargado de la producción el producto intermedio a producir, la forma de envasado y almacenamiento. Todas las

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 4/7

secciones del DMP y deben estar firmadas con tinta por el Agente de Aseguramiento de Calidad.

4.4 Aseguramiento y Control de calidad de un lote de referencia

4.4.1 Todos los controles analíticos y biológicos para evaluar la calidad del lote de referencia deben ser documentados. Los resultados de estos análisis deben ser archivados dentro del DMP.

4.5 Utilización de lote de referencia

4.5.1 La Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC es la única sección de la Administración de la UIMIQ que puede indicar la utilización de una muestra del lote de referencia.

4.5.2 La utilización de cada muestra del lote de Referencia debe ser registrada y archivada. Los motivos para la utilización del lote de Referencia debe ser también anotados. Esta información debe ser archivados dentro del DMP.

4.5.3 La utilización de las muestras del lote de Referencia son la base para el control analítico y biológico de los lotes producidos.

4.5.4 El lote de Referencia también es útil para asegurar que las modificaciones a la producción no afectan a la calidad del producto.

4.6 Almacenamiento y estabilidad de lote de referencia

4.6.1 Los lotes de referencia para el producto terminado o sus productos intermedios deben ser almacenados en los mismos envases que son utilizados para la producción ya sea de producto terminado o sus productos intermedios, respectivamente.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 5/7

4.6.2 Los lotes de referencia para el producto terminado o sus productos intermedios deben ser almacenados en las mismas condiciones que son utilizadas para la producción de producto terminado o sus productos intermedios respectivamente.

4.6.3 La Unidad QA/QC debe tener un estricto control en la cantidad del lote de Referencia.

4.7 Registro de lote de referencia

4.7.1 Todos los datos biológicos y analíticos obtenidos a partir del lote de Referencia deben ser compiladas en el Archivo Maestro dentro del DMP. Este Archivo Maestro debe incluir el historial completo del lote de Referencia que servirá como marco de comparación para subsecuentes lotes de Referencia.

4.7.2 Todas las desviaciones en el proceso de producción deben ser documentadas y reportadas a la Unidad QA/QC. Estas desviaciones deben ser archivadas dentro del DMP.

4.7.3 Cualquier cambio debe puede ser realizado sin ocultar la información indicando las razones para tal acción, debe ser firmado y tener fecha o identificado la hora del cambio.

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El Director Científico o el Responsable de los Asuntos Regulatorios son responsables de indicar a los miembros del personal que recibirán este PEO

5.2 La unidad QA/QC debe recibir una copia de las ADDENDAS

5.3 Se prohíbe fotocopiar o dostrubuir anexos o este PEO son el permiso de la Unidad QA/QC.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 6/7

6.0 CONFIDENCIALIDAD

6.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ

7.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 Lista de ADDENDAS

8.1.1 Motivos para la solicitar la Producción de un lote de Referencia.

8.2 Bibliografía

8.2.1 Código Federal de Regulación. FDA. (1980 y1984) USA. Título 21 Capítulo 1 Sección 610.11, 610.12 y 620.101.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Producción de lotes de referencia

PEO: sU-CA51-01

Fecha efectiva:

Página: 7/7

ADDENDA No. 1 Motivos para la Producción de un Lote de Referencia

A. Identificación de lote de Referencia: _____

B. Fecha de la Solicitud de Producción: _____

C. Motivos para la solicitud de producción: _____

D. Firma del Solicitante: _____ **Fecha:** _____

E. Aprobación: (indicar la respuesta apropiada en círculo)

Aprobado / Rechazado: _____ **Fecha:** _____

Jefe UIMIQ

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título: Realización del Documento Maestro de Producción Instrucciones y Registro	PEO: sU-PG07-01
	Fecha original: 16/01/2006
	Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: NUEVO	Página: 1/6
--	-------------

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer los procedimientos para realizar el Documento Maestro de Producción (DMP) las instrucciones y registro para la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento está dirigido para el manejo del personal involucrado en la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación PEO es preparado y revisado

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Realización del Documento Maestro de Producción
Instrucciones y Registro**

PEO: sU-PG07-01

Fecha efectiva:

Página: 2/6

anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

3.3 Distribuir la última versión de este PEO al personal involucrado en la producción de microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que el personal autorizado para producir microorganismos, extractos biológicos y vacunas experimentales en la UIMIQ son capacitados para desempeñar sus actividades.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Generalidades del Documento Maestro de Producción (DMP) instrucciones y registro.

4.2 Contenido del DMP

4.3 Productos que tiene un DMP

4.4 Modificaciones al DMP

4.1 Generalidades del Documento Maestro de Producción (DMP) instrucciones y registro.

4.1.1 Para asegurar el historial y la uniformidad en la producción de cada lote: (i) debe prepararse un documento titulado DMP realizado y liberado por la Unida QA/QC, para cada lote a producir; (ii) el DMP debe ser liberado por el Jefe de Producción

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Realización del Documento Maestro de Producción
Instrucciones y Registro**

PEO: sU-PG07-01

Fecha efectiva:

Página: 3/6

antes de la producción de lote; (iii) el DMP debe completarse por el Jefe de Producción durante el proceso de producción; y (iv) el DMP debe ser archivado con todos los controles analíticos de cada lote.

4.2 Contenido del DMP

4.2.1 El documento debe incluir:

- 4.2.1.1 Nombre del producto, sustancia u organismo
- 4.2.1.2 Lista de material y controles analíticos
- 4.2.1.3 La cantidad exacta de cada material utilizado.
- 4.2.1.4 Lugar de producción
- 4.2.1.5 Instrucciones detalladas de la producción
- 4.2.1.6 Instrucciones para almacenar el producto, extractos u organismos incluyendo etiquetado, empaque y almacenado de materiales.
- 4.2.1.7 Número de lote del producto, extracto u organismo
- 4.2.1.8 Fechas y tiempo cuando sea requerido
- 4.2.1.9 Identidad de los principales equipos
- 4.2.1.10 Los reactivos utilizados con su número de lote, pesos y medidas
- 4.2.1.11 Registro de resultados obtenidos en procesos críticos
- 4.2.1.12 Todas las muestras
- 4.2.1.13 Firma de los responsables en las operaciones críticas
- 4.2.1.14 Resultados en-proceso y de laboratorio
- 4.2.1.15 Rendimiento
- 4.2.1.16 Descripción del etiquetado y almacenamiento para el producto, extracto u organismo producido

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Realización del Documento Maestro de Producción
Instrucciones y Registro**

PEO: sU-PG07-01

Fecha efectiva:

Página: 4/6

4.2.1.17 Cualquier desviación es registrada, se evalúa, si es necesario se registra información

4.2.1.18 Resultados de las pruebas para la liberación del producto.

4.3 Productos que tiene un DMP

4.3.1 El DMP debe ser preparado por la Unidad QA/QC de la UIMIQ para la producción de las siguientes sustancias:

4.3.1.1 *Salmonella typhi*, cepa 9,12 Vi:d (ATCC993)

4.3.1.2 *Salmonella typhi* tipo silvestre Banco de Cepa Semilla

4.3.1.3 *Salmonella typhi* tipo silvestre Banco de Cepa de Trabajo

4.3.1.4 *Salmonella typhi* mutante 1 Banco de Cepa Semilla

4.3.1.5 *Salmonella typhi* mutante 1 Banco de Cepa de Trabajo

4.3.1.6 *Salmonella typhi* mutante 2 Banco de Cepa Semilla

4.3.1.7 *Salmonella typhi* mutante 2 Banco de Cepa de Trabajo

4.3.1.8 *Ec-rVLP04* Banco de Cepa Semilla

4.3.1.9 Producto intermedio no 1 a partir de *Salmonella typhi* cepa silvestre

4.3.1.10 Producto intermedio no 1 a partir de *Salmonella typhi* mutante 1

4.3.1.11 Producto intermedio no 1 a partir de *Salmonella typhi* mutante 2

4.3.1.12 Producto intermedio no 2

4.3.1.13 Vacuna experimental PAL-typhoid

4.4 Modificación del DMP

4.4.1 El DMP es un instructivo que evoluciona durante la manufactura de una sustancia desarrollada. Para reportar las desviaciones al DMP deben ser documentadas

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Realización del Documento Maestro de Producción
Instrucciones y Registro**

PEO: sU-PG07-01

Fecha efectiva:

Página: 5/6

utilizando una ADDENDA No.1.

4.4.2 La Unidad QA/QC debe documentar, siguiendo un orden cronológico en un Archivo Maestro todas las modificaciones al DMP lo que dará un panorama general de la evolución del proceso de producción.

5.0 DISTRIBUCIÓN

5.1 El director científico es responsable de indicar a los miembros del personal que recibirán este PEO.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

6.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ

7.0 CONFIDENCIALIDAD

7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 ADDENDA No.

8.2 Bibliografía:

8.2.1 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 211. Buenas Prácticas de Laboratorio para productos farmacéuticos terminados

8.2.2 Buenas Prácticas de Manufactura para industrias e importadores. Salud Canadá

8.2.3 Proy NOM-059 SSA1 Buenas Prácticas de Manufactura.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Realización del Documento Maestro de Producción
Instrucciones y Registro**

PEO: sU-PG07-01

Fecha efectiva:

Página: 6/6

ADDENDA No.1 Modificaciones al DMP

A. Sustancia a producir: _____

B. Número de DMP _____

C. Fecha de propuesta de modificación: _____

D. Persona que solicita las modificaciones: _____

E. Descripción de las modificaciones (debe ser detallada, dar número de sección, etc)

Mencionar si se requieren adicionar páginas: _____

F. Motivos para la modificación: _____

G. Firma del solicitante: _____ **Fecha:** _____

H. Aprobación (señalar la respuesta apropiada)

Aprobado / Rechazado _____

Fecha: _____

Agente de Aseguramiento de Calidad

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/6

Escrito por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

- 1.1 Dar a conocer las responsabilidades y autoridad de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad

2.0 ALCANCE

- 2.1 Este procedimiento involucra al personal de la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad de la UIMIQ.

3.0 DEFINICIONES Y CADENA DE RESPONSABILIDADES

3.1 Procedimiento Estándar de Operación (PEO)

Documentos que contienen una descripción detallada de las operaciones realizadas en protocolos y procedimientos.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 2/7

3.2 Gerencia

La gerencia se refiere al jefe de la UIMIQ

3.3 Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios No Clínicos:

Normas designadas por agencias regulatorias para asegurar la calidad y la integridad de la seguridad en los datos obtenidos como evidencia de aprobación del producto.

3.4 Fecha efectiva

Fecha en la que un PEO fue aprobado y dado a conocer por el Jefe de la UIMIQ, también puede considerarse la fecha de distribución.

3.5 Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC

Se refiere al personal responsable de vigilar cada estudio para asegurar las facilidades, equipo, personal, métodos, prácticas, registros y controles son conforme a requisitos.

3.6 Responsable del Control Oficial de Documentos (COD)

Persona asignada por la gerencia como responsable de documentos oficiales, incluyendo PEO. El COD debe escribirla fecha la cual un PEO es efectivo y distribuir a corde al procedimiento ya establecido s-JG19-01 Emisión, distribución y control de procedimientos.

3.7 Cadena de Autoridad

Un diagrama de personal que describe la autoridad sobre la Unidad QA/QC.

4.0 MÉTODOS / PROCEDIMIENTOS

INDICE

- 4.1 Responsabilidades.
- 4.2 Distribución y archivos.
- 4.3 Garantía del cumplimiento de los PEO.
- 4.4 Revisión de los PEO.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 3/7

4.1 Responsabilidades

- 4.1.1 La Unidad QA/QC es responsable de mantener una copia del documento maestro de todos estudios no-clínicos, las pruebas realizadas así como sistema de estudio, naturaleza del estudio, fecha de inicio, etapa en la que se encuentra, nombre de los patrocinadores, nombre del director del estudio.
- 4.1.2 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de mantener copias de todos los protocolos relacionados con los estudios no-clínicos.
- 4.1.3 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de inspeccionar cada estudio no-clínico de manera periódica para asegurar la integridad del estudio y mantener por escrito y llenado de forma correcta los registros de cada inspección, que contendrán: fecha de inspección, estudio, fase en la que se encuentra el estudio, persona que realizó la inspección, hallazgos y problemas, acciones recomendadas realizadas para resolver los problemas, fecha posible de reinspección. Cualquier problema encontrado durante el curso de la inspección que pueda afectar la integridad del estudio será informado al director del estudio.
- 4.1.4 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de informar periódicamente a la gerencia y al director de estudio en un reporte por escrito reporte de inspección de cada estudio, indicando cualquier problema y la acción correctiva.
- 4.1.5 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de determinar que no existan desviaciones en protocolos aprobados o en PEO si autorización o documentación.
- 4.1.6 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de revisar el reporte final del estudio para asegurar que el reporte describe de manera exacta los métodos y PEO y que los resultados reflejan los datos obtenidos de los estudios no-clínicos de laboratorio.
- 4.1.7 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de preparar y firmar de revisión en los reportes del estudios y será incluidos en el reporte final donde que dará especificado las fechas que se realizaron las inspecciones, los hallazgos serán

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 4/7

reportados al los directivos y al Director Científico.

4.2 Distribución y Archivos

4.2.1 Distribución

4.2.1.1 Las copias Oficiales de los SOP deben ser preparadas por el COD y distribuidas de la siguiente forma:

- a) El PEO original y una copia deben ser almacenados en los archivos de la UIMIQ (copia 1 y 2).
- b) Una copia debe almacenarla el COD
- c) Una copia debe almacenarla la Unidad QA/QC

4.2.1.2 El COD producirá y distribuirá copias adicionales a las personas autorizadas.

4.2.1.3 El COD es responsable de la distribución de las versiones recientes de un PEO y la colección de la versión previa. La nueva versión debe reemplazar por completo la versión anterior una vez que se intercambie.

4.2.2 Archivos

4.2.2.1 El administrador debe tener la responsabilidad de asegurar que haya un lugar para almacenar los documentos esté disponible.

4.2.2.2 Es responsabilidad del COD de hacer valido cada copia de la versión oficial de los PEO, conforme al PEO sU-JG04-01 "Almacenamiento y registro de documentos".

4.2.3 Destrucción de PEO caducos

Excepto para las copias 1 y 2 que son almacenadas en el Archivo de la UIMIQ, el COD tiene la responsabilidad de asegurar la destrucción por fragmentación

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 5/7

de todas las copias (3 , 4 , etc.)

4.3 Garantía de cumplimiento y precisión de los PEO

4.3.1 Responsabilidades

4.3.1.1 La Unidad QA/QC tiene la responsabilidad de asegurar que los protocolos y los PEO son llevados a cabo. Todo el personal debe ser capaz de referirse a los protocolos o PEO relevantes en su trabajo.

4.3.1.2 Cada supervisor o director de una unidad debe tener la responsabilidad de asegurar que todas las personas laboran en equipo teniendo el conocimiento y la capacitación adecuados para realizar sus actividades dentro de un protocolo o para utilizar un PEO.

4.4 Revisión de los PEO

4.4.1 Responsabilidades

4.4.1.1 La unidad/agente QA/QC tiene la responsabilidad de asegurar que este PEO es modificado

4.4.1.2 La unidad/agente QA/QC tiene la responsabilidad de solicitar revisión de este PEO conforme a la versión oficial del PEO sU-JG02-01 "Elaboración y emisión de PEO".

4.4.2 Calendarización o revisión del proceso de revisión

4.4.3 Este PEO debe ser revisado cada año o no más de un mes después de su fecha de expiración. Todos los componentes de un PEO deben ser temas. Si un nuevo punto se desarrolla, debe ser incluido, si existen componentes que ya no se usan deben ser eliminados. La Unidad QA/QC debe comenzar el proceso de revisión informando al escritor del PEO o a la persona a cargo del PEO.

4.4.4 Si este PEO debe ser revisado, debe ser acorde con el método descrito en la versión oficial del PEO sU-JG02-01 "Elaboración y emisión de PEO".

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Responsabilidades de la Unidad de Control y
Aseguramiento de Calidad QA/QC**

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 6/7

5.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

5.1 Cuando la Unidad QA/QC note ciertas circunstancias donde se oculte el cumplimiento de este PEO, debe informarse al agente encargado de Asuntos Regulatorios de la UIMIQ.

6.0 CONFIDENCIALIDAD

6.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

7.0 APÉNDICE

7.1 Diagrama de autoridad Ejecutiva (Apéndice 1)

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 Bibliografía:

8.1.1 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 58. Buenas Prácticas de Laboratorio estudios no- clínicos. Revisado Abril 1, 2001, USA

8.1.2 Código Federal de Regulación. FDA. USA. Título 21 Sección 58. Buenas Prácticas de Laboratorio para la Industria. FDA/ORA Guías de Cumplimiento

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

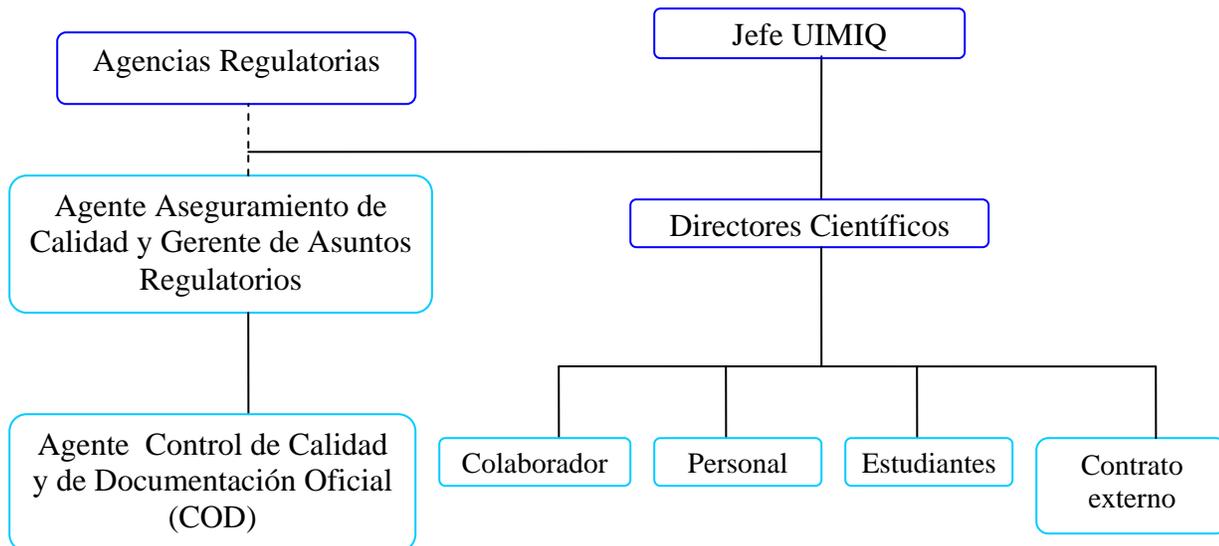
Responsabilidades de la Unidad de Control y Aseguramiento de Calidad QA/QC

PEO: sJG03-01

Fecha efectiva:

Página: 7/7

APÉNDICE 1 AUTORIDAD EJECUTIVA EN LA UIMIQ



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Sistema de Administración de la Unidad
Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC**

PEO: sU-JG10-01

Fecha original: 16/01/2006

Fecha efectiva:

Título y codificación de la versión anterior: **NUEVO**

Página: 1/5

Escrito por:	_____	<u>Agente de Control de Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Agente Aseguramiento Calidad</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Revisado por:	_____	<u>Director Científico</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha
Aprobado por:	_____	<u>Jefe de la UIMIQ</u>	_____
	Firma	Cargo	Fecha

1.0 OBJETIVO

1.1 Dar a conocer el sistema de administración del control de calidad empleado en la UIMIQ para el diseño y el desarrollo de las vacunas experimentales.

2.0 ALCANCE

2.1 Este procedimiento involucra al personal de la UIMIQ encargado del diseño, desarrollo, producción y control de calidad de las vacunas experimentales.

3.0 RESPONSABILIDAD

El Agente de Control de Calidad es responsable de:

3.1 Asegurar que este Procedimiento Estándar de Operación (PEO) es preparado y revisado anualmente.

3.2 Archivar el documento original y una copia de todas las versiones de los PEO y sus modificaciones.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Sistema de Administración de la Unidad
Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC**

PEO: sU-JG10-01

Fecha efectiva:

Página: 2/5

3.3 Dar acceso al personal de la UIMIQ a la última versión de este procedimiento.

3.4 Recuperar versiones anteriores de este PEO.

El Agente de Aseguramiento de Calidad es responsable de:

3.5 Asegurar que todo el personal de la UIMIQ conoce la existencia de este procedimiento.

4.0 PROCEDIMIENTO

ÍNDICE

4.1 Sistema de Administración de Calidad. Descripción general.

4.2 Bases del Sistema de Administración de Calidad.

4.1 Sistema de Administración de Calidad. Descripción general.

4.1.1 Descripción General.

4.1.1.1 En la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica (UIMIQ) desarrolla estrategias para operar un sistema integrado de administración, donde la administración de la calidad y la seguridad se lograrán mediante la utilización óptima de los recursos de personal.

4.1.1.2 El elemento de calidad del sistema ejecutivo del la UIMIQ está basado en la ISO 9001. El elemento de seguridad se basa en Manual de Bioseguridad en el Laboratorio emitido por la OMS. Las operaciones se documentan en un manual que incluyen los diagramas de flujo del proceso y la forma en que interaccionan éstos.

4.1.1.3 El Manual de Control y Aseguramiento de Calidad es el documento que identifica y define los procesos necesarios para la administración, desarrollo y producción de la vacuna, basándose en lineamientos de la Norma ISO 9001 así como el Manual de Aseguramiento de Calidad realizado para producción de las vacunas experimentales.

4.1.1.4 La realización de este PEO de calidad permitirá en la medida de lo posible, que todas las operaciones requeridas para el desarrollo y producción de las vacunas

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Sistema de Administración de la Unidad
Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC**

PEO: sU-JG10-01

Fecha efectiva:

Página: 3/5

experimentales lleguen a realizarse como lo sugieren las Buenas Prácticas de Documentación, Buenas Prácticas de Laboratorio y también las Buenas Prácticas de Manufactura.

4.1.2 Bases del Sistema de Administración de Calidad.

- 4.1.2.1 La primera sección del manual corresponde al sistema de administración, diseñada por la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad, se encuentran los procedimientos dirigidos a todo el personal en materia de bioseguridad y la utilización de la infraestructura. Se encuentran contenidos también los lineamientos para la realización, aprobación, registro, y emisión de PEO, así como las actividades relacionadas con el personal, compras; preparación y emisión de DMP y orden de producción
- 4.1.2.2 En la segunda sección de procedimientos generales; dirigida al personal encargado del diseño, desarrollo y producción de la vacuna experimental se encuentran las operaciones relacionadas al ingreso y sanitización en cada área de producción, técnica de vestido, preparación de medios de cultivo y soluciones, esterilización y descontaminación del material de producción.
- 4.1.2.3 La tercera sección dirigida al personal de producción (secciones 6^a-10^a) es para los procedimientos de producción de los productos intermedios. Se divide en dos partes: la producción del Producto Intermedio No. 1 correspondiente a la producción de las porinas de *S. typhi*. La segunda parte corresponde al Producto Intermedio No. 2 correspondiendo a PAL.
- 4.1.2.4 La cuarta sección son los procedimientos para la producción de conjugado.
- 4.1.2.5 La quinta sección corresponde a los controles del proceso de producción, caracterización y liberación del producto intermedio No.1.
- 4.1.2.6 La sexta corresponde a los controles del proceso de producción, caracterización y liberación del producto intermedio No.2.
- 4.1.2.7 La séptima sección corresponde a los procedimientos de control del producto a granel.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Sistema de Administración de la Unidad
Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC**

PEO: sU-JG10-01

Fecha efectiva:

Página: 4/5

- 4.1.2.8 La octava sección contiene los procedimientos de control del producto terminado.
- 4.1.2.9 La novena sección es para los procedimientos para identificación, liberación y estabilidad del producto terminado.
- 4.1.2.10 La décima sección dirigida al personal encargado del diseño y desarrollo de la vacuna experimental contiene los procedimientos para la operación, calibración, mantenimiento y limpieza de los equipos.
- 4.1.2.11 La décimo-primer sección incluye los ensayos no clínicos para realizar a la vacuna candidata así como la documentación relacionada con el resultado de estos ensayos.

5.0 DISTRIBUCIÓN

- 5.1 El Director Científico y el agente de Aseguramiento de Calidad son los responsables de señalar el personal que recibirá una copia de este PEO.

6.0 POLITICA DE CONTINGENCIA

- 6.1 Cuando la Unidad de Aseguramiento y Control de Calidad (QA/QC) note ciertas circunstancias que impidan el cumplimiento de este procedimiento, debe ser informado al Agente de Asuntos Regulatorios.

7.0 CONFIDENCIALIDAD

- 7.1 Este PEO es confidencial y debe considerarse como tal. No debe ser reproducido ni distribuido fuera de la UIMIQ sin la aprobación del personal encargado de la dirección.

8.0 DOCUMENTACIÓN

8.1 Bibliografía:

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hospital de Especialidades

Título:

**Sistema de Administración de la Unidad
Aseguramiento y Control de Calidad QA/QC**

PEO: sU-JG10-01

Fecha efectiva:

Página: 5/5

- 8.1.1 Comité Técnico de Normalización Nacional de Sistemas de Calidad COTENNSISCAL, NMX-CC-9000-IMNC-2000. Sistema de gestión de calidad. Requisitos (Instituto Mexicano de Normalización y Certificación AC, 2001)
- 4.1 – 1 interacción de procesos
 - 6.5 – 1 biblioteca de referencias