



**LABORATORIOS DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS DE MÉXICO, S. A. DE C. V.**

# MEMORIA DE GESTIÓN

**“AYUDA DE MEMORIA DEL PROYECTO DE PRODUCCIÓN DE VACUNA  
DOBLE Y TRIPLE VIRAL”**

**Octubre 2012**

## **PRESENTACIÓN**

Conforme a lo establecido en el numeral tercero de los Lineamientos para la elaboración de los Libros Blancos y Memorias Documentales, así como el numeral 15 de los lineamientos para la rendición de cuentas 2006 – 2012, se ha considerado conveniente dejar constancia documental de las acciones y resultados alcanzados, para garantizar la provisión de vacunas y otros biológicos, mediante su desarrollo, producción, comercialización y distribución, en condiciones óptimas de calidad y precio, para prevenir y mitigar las enfermedades de la población en armonía con el Sistema Nacional de Salud, en este contexto me permito presentar la Memoria de Gestión o denominado “Proyecto Para el Producción de Vacuna Doble y Triple Viral”, que refleja las estrategias realizadas para fortalecer la capacidad de producción, a través de una serie de decisiones, que apuntan a mejorar las condiciones para asegurar el abasto y lograr una participación más efectiva de la empresa en los programas de inmunización y de atención a la salud que ejecutan diversas instituciones del sector salud.

**A T E N T A M E N T E**

**LIC. JESÚS VARGUEZ AGUILAR**  
**DIRECTOR DE PLANEACIÓN**

## CONTENIDO

<b>I. PRESENTACIÓN</b>	<b>4</b>
I.1 Nombre	
I.2 Objetivo del Proyecto	
I.3 Periodo de vigencia que se documenta	
I.4 Ubicación geográfica	
I.5 Principales características técnicas	5
I.6 Unidades Administrativas Participantes	
<b>II. FUNDAMENTO LEGAL DE LA MEMORIA DE GESTIÓN</b>	<b>6</b>
<b>1. Antecedentes</b>	<b>7</b>
1.1 <i>Marco normativo aplicable a las acciones realizadas durante la ejecución del proyecto</i>	
<b>2. Problemática a resolver</b>	<b>12</b>
2.1 <i>Atender una demanda nacional anual de 15 Millones de Dosis, de vacunas de producción extranjera.</i>	
2.2 <i>Infraestructura inapropiada para producción nacional</i>	13
2.3 <i>Dependencia de la disponibilidad de producción extranjera</i>	14
2.4 <i>Utilización anual de 10 millones de dólares en divisas para la adquisición de vacuna de producción extranjera.</i>	
<b>3. Descripción de la solución</b>	<b>15</b>
<b>4. Acciones desarrolladas</b>	<b>18</b>
4.1 <i>Convenio con el Instituto de Inmunología de Zagreb</i>	21
4.2 <i>Proyecto de Modernización del I.N.H. (Contrato Naveta)</i>	
4.3 <i>Recursos Financieros(Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos)</i>	23
4.4 <i>Desarrollo del proyecto de investigación</i>	
<b>5. Problemas durante el desarrollo</b>	<b>25</b>
5.1 <i>Problemática para el desarrollo del Proyecto de Modernización del I.N.H.</i>	
5.2 <i>Problemática para obtener Recursos Financieros autorizados por 210 millones de pesos (Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos)</i>	26
5.3 <i>Problemática presentada en la ejecución de los Convenios de Comercialización y de Transferencia de Tecnología con el Instituto de Inmunología de Zagreb (IIZ)</i>	27
<b>6. Solución de problemas</b>	<b>28</b>
6.1 <i>Realización del proyecto en las instalaciones de la Planta Cuautitlán, para concrete el financiamiento de 210 millones de pesos al proyecto doble y triple viral.</i>	
6.2 <i>Decisión de dar por cancelado el proyecto de Producción de Vacuna de Doble y Triple Viral</i>	29
<b>7. Resultados y beneficios</b>	<b>31</b>
7.1 <i>Cancelación de convenios con el IIZ por conveniencia</i>	
7.2 <i>Desarrollo y resultados del proyecto de investigación</i>	33
<b>8. Anexos</b>	<b>37</b>

## **I. PRESENTACIÓN**

Con motivo del término de la Administración 2006-2012 del Poder Ejecutivo Federal, la Dirección General de los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (BIRMEX), conforme a los criterios de rendición de cuentas y transparencia que soportan el quehacer gubernamental de las instituciones públicas de cara a la sociedad civil, ha considerado conveniente dejar constancia documental de las acciones y resultados alcanzados para garantizar el desarrollo, producción y comercialización de vacunas y otros biológicos que se emplean en los programas de atención a la salud que ejecutan diversas instituciones del Sector Salud, en este contexto se elabora la Memoria de Gestión Proyecto para Producción de Vacuna Doble y Triple Viral.

### **I.1 Nombre**

**“Proyecto para Producción de Vacuna Doble y Triple Viral.”**

### **I.2 Objetivo del proyecto**

Conformar de manera homogénea y sistemática, la evidencia documental de las acciones realizadas, y resultados obtenidos durante la ejecución de las actividades a resolver los problemas técnicos para obtener la producción de vacuna Doble Viral **SR**(Sarampión-Rubeola) y Triple Viral **SRP** (Sarampión-Rubeola-Parotiditis), con tecnología dentro de los estándares de calidad indispensables para su formulación, así como la formación de capital humano calificado, con la finalidad de no depender de producción extranjera..

### **I.3 Periodo de vigencia que se documenta**

La presente Memoria de Gestión documenta y resalta las acciones relevantes realizadas en periodo del 2007 – 2012.

### **I.4 Ubicación geográfica**

Para la producción de vacunas Birmex cuenta con dos plantas en operación; el Instituto Nacional de Higiene, en donde se fabrican vacunas bacterianas y faboterápicos ubicado en Mariano Escobedo número 20, colonia Popotla, Delegación Miguel Hidalgo, y el Instituto Nacional de Virología, en donde se fabrican vacunas virales, ubicado en Prolongación Manuel Carpio número 492, colonia Casco de Santo Tomas, Delegación Miguel Hidalgo, en el Distrito Federal.

Además, se encuentra en desarrollo la planta de Cuautitlán en la que se fabricará la vacuna contra la Influenza, ubicada en la autopista México Querétaro KM 37.5 Parque Industrial Cuamatla, C.P. 54730 Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

### **1.5 Principales características técnicas**

Birmex es el Organismo que se encarga de garantizar la provisión de vacunas y biológicos mediante su desarrollo, producción, comercialización y distribución, en condiciones óptimas de calidad y precio para prevenir y mitigar las enfermedades de la población en armonía con el Sistema Nacional de Salud.

Para cumplir con esta misión, Birmex tiene a su cargo la producción de vacunas bacterianas y vacunas virales, biológicas y otros reactivos, además de que lleva a cabo proyectos de investigación sobre Vacunas Virales, Vacunas Bacterianas, Sueros, Estudios Químicos y Vacunas de Síntesis Químicas.

Asimismo, para el aseguramiento de la calidad en la provisión de vacunas, Birmex incorpora diversos métodos y tecnologías para la realización de pruebas de una complejidad variable, para el control de la calidad de los productos que se comercializan o se producen directamente, cuyos procesos de almacenamiento y distribución, se apoyan en la Red de Frio de Birmex, que garantiza la conservación adecuada de los productos.

Dentro de los proyectos a desarrollar, Birmex estableció el Proyecto para la producción de la vacuna de la influenza, así como el proyecto de producción a nivel piloto de una vacuna contra Morfina/heroína, con el propósito de ampliar la capacidad instalada y el mejoramiento de la producción de vacunas, se incorporó el programa de fortalecimiento de la infraestructura para realizar las actividades de control de calidad y aseguramiento de calidad, que le permitieran dar respuesta al marco regulatorio vigente.

### **1.6 Unidades Administrativas Participantes**

Las unidades administrativas responsables del proceso y de éste proyecto son las siguientes:

- Dirección General Adjunta de Administración y Finanzas
- Dirección General Adjunta de Operaciones
  - Instituto Nacional de Higiene
  - Instituto Nacional de Virología
- Dirección General Adjunta de Aseguramiento y Control de la Calidad
- Dirección de Planeación Estratégica
- Dirección Jurídica

## **II. FUNDAMENTO LEGAL MEMORIA DE GESTIÓN**

La presente Memoria de Gestión “Proyecto de producción de vacuna Doble y Triple Viral”, tiene su fundamento legal en los siguientes ordenamientos:

Artículos 4 fracción IV, 14 fracción IV y VI y 21 Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental

Fracción IV y V, del numeral Tercero de los Lineamientos para la elaboración e integración de Libros Blancos y de Memorias Documentales, de fecha 5 de octubre de 2011, publicados en el Diario Oficial de la Federación el día 10 de octubre de 2011.

Artículo 2º del Acuerdo Presidencial para la rendición de cuentas de la Administración Pública Federal 2006-2012, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de diciembre de 2011.

Numeral 15 de los Lineamientos para la formulación del Informe de Rendición de Cuentas de la Administración Pública Federal 2006-2012, de fecha 16 de enero de 2012 publicados en el Diario Oficial de la Federación del 18 de enero de 2012.

## **1. Antecedentes**

En México, durante la década de 1950 el sarampión se encontraba dentro de las principales causas generales de morbilidad – mortalidad, con un promedio anual de 35,000 casos. A finales de la década de 1960 se comenzó la producción en el Instituto Nacional de Virología (INV), perteneciente entonces a la Gerencia General de Biológicos y Reactivos de la Secretaría de Salud, de la vacuna monovalente contra sarampión. Inicialmente mediante la propagación de la cepa viral Schwarz en fibroblastos de embrión de pollo; en 1970 se cambió a la cepa Edmonston Zagreb propagada en células MRC5 de fibroblastos de pulmón humano, teniendo una producción anual de 8 a 12 millones de dosis.

La vacuna contra sarampión fue introducida en 1973, año en el que se aplicaron 3.6 millones de dosis de esa vacuna, reduciendo así los casos de sarampión en México, en este mismo año se inició el Programa Nacional de Inmunizaciones en México, en el cual se incluyó la aplicación de una dosis de vacuna contra sarampión

En 1983 la cobertura alcanzó un total de 6 millones de niños menores de 4 años. Sin embargo, a pesar del éxito alcanzado, en 1989 y 1990 se presentó una epidemia con más de 84,000 casos y más de 6,000 defunciones. En 1990 la enfermedad representó la quinta causa de mortalidad infantil. Esto obligó a reforzar los programas de vacunación y la vigilancia epidemiológica.

En 1990, luego de dos importantes brotes se incorporó la revacunación a los 6 años de edad. En el ámbito Internacional en 1991 se creó el Programa de Vacunación Universal, incluyendo la aplicación universal de la vacuna triple viral a la población infantil en 1995, con la finalidad de continuar con la eliminación del sarampión y, además, controlar los casos de síndrome de rubéola congénita (SRC) y parotiditis.

En 1997 en México, la Secretaría de Salud decidió ampliar el esquema de vacunación del país, con el fin de mejorar la prevención de enfermedades de la población infantil del país, introduciendo la vacuna Triple viral (Sarampión, Rubéola, Parotiditis) en los programas de vacunación. La aplicación de la vacuna inició en 1998, lo que ha contribuido de manera efectiva a reducir la morbilidad de estas enfermedades. En el caso de la vacuna Doble viral (sarampión, rubéola\_ SR), su utilización se inició en el año 2000, para atender a la vacunación de adultos en grupos de riesgo.

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S. A. de C. V. (BIRMEX) cuenta, en su estructura orgánica, con el Instituto Nacional de Virología, adscrito a la Dirección General Adjunta de Operación y tiene como vocación institucional la producción de vacunas virales. Es la única institución productora de vacunas virales para uso humano en México y que actualmente lleva a cabo el proceso completo de producción de vacuna Anti-poliomielítica oral tipo Sabin en Latinoamérica.

Con la finalidad de apoyar el Programa Nacional de Vacunación, BIRMEX inició en 1999 un proyecto de investigación y desarrollo de la plataforma de producción de las vacunas anti-rubéola en células MRC-5 con la cepa RA27/3 y de parotiditis en fibroblastos de embrión de pollo utilizando la cepa AM-9. Hasta 1999 Birmex produjo la vacuna anti-sarampión con su propia tecnología.

A partir del 2000, ante la inclusión de las vacunas doble y triple viral, la Secretaría de Salud (SSA) consideró necesario su aplicación y durante este mismo año se inicia la vacunación masiva en adolescentes y adultos con la vacuna doble viral SR y al siguiente año, se inicia la vacunación rutinaria en individuos de 12 a 39 años, haciendo énfasis en mujeres de edad fértil.

Tales hechos generaban ya una demanda local de estos biológicos, puesto que fueron incluidos en el Esquema Nacional de Vacunación, por lo que se presentaba la posibilidad de producción nacional de doble y triple viral, Birmex aun cuando no contaba con la tecnología y el capital intelectual para producirla consideró tales acontecimientos como una posibilidad más de sus líneas de producción ya que contaba con la experiencia de la producción de sarampión, y el abastecimiento de un mercado local importante que posiblemente podría incrementarse en el mediano plazo lo cual le representaría una importante línea de negocio, ya que desde ese año a la fecha se han importado hasta 156.6 millones de dosis de doble viral y 81.6 millones de dosis de triple viral, que importan en total más de 360 millones de dólares en 12 años, que podrían ser de producción nacional.

### *1.1 Marco normativo aplicable a las acciones realizadas durante la ejecución del proyecto.*

- Constitución
  - Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- D. O. F. 5-II-1917 y sus Reformas.
- Leyes
  - Ley Orgánica de la Administración Pública Federal.
- D.O.F. 29-II-1976 y sus Reformas.
  - Ley Federal de las Entidades Paraestatales.



- D.O.F. 14-V-1986 y sus Reformas
  - Ley General de Salud.
- D.O.F. 07-II-1984 y sus Reformas.
  - Ley Federal de Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria.
- D.O.F. 30-III-2006 y sus Reformas.
  - Ley de Planeación.
- D.O.F. 05-I-1983 y sus Reformas.
  - Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público
- D.O.F. 4-I-2000 y sus Reformas
  - Ley de Obras Públicas y Servicios Relacionadas con las Mismas
- D.O.F. 4-I-2000 y sus Reformas
  - Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental
- D.O.F. 11-VI-2002 y sus Reformas
  - Ley Federal de Instituciones de Fianzas
- D.O.F. 29-XII-1950 y sus Reformas
  - Ley Federal sobre Metrología y Normalización
- D.O.F. 01-VII-1992 y sus Reformas.
  - Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Medio Ambiente
- D.O.F. 28-I-1998 y sus Reformas.
  - Ley General de Propiedad Industrial
- D.O.F. 23-XI-94 y sus Reformas.
  - Ley Federal de Derechos de Autor
- D.O.F. 24-XII-96 y sus Reformas
  - Códigos
    - Código Civil Federal y sus Reformas
- D.O.F. publicado en 4 partes el 26-V, 14-VII, 3-VIII y 31-VIII- de 1928
  - Código de Comercio.
- D. O. F. 04-I-1989 y sus Reformas.

- Código Fiscal de la Federación.
- D. O. F. 31-XII-1981 y sus Reformas.
  - Código Federal de Procedimientos Civiles y sus Reformas
- D.O.F. 24-II-1943.
- D. O. F. 22-XII-1986
  - Reglamentos
    - Reglamento de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales
- D.O.F. 26-I-1990 y sus Reformas
  - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios
- D. O. F. 09-VIII-1999
  - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- D. O. F. 06-I-1987 y sus Reformas
  - Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Sanidad Internacional.
- D. O. F. 18-II-1985 y sus Reformas
  - Reglamento Interior de la Secretaría de Salud
- D.O.F. 6-VIII-1997 y sus Reformas
  - Reglamento de la Ley Federal De Presupuesto y Responsabilidad Hacendaria
- D.O.F. 28 de junio de 2006 y sus reformas.
  - Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público
- D.O.F. 20-VIII-2001 y sus Reformas
  - Reglamento de la Ley de Obras Públicas y Servicios Relacionados con las Mismas.
- D.O.F. 20-VIII-2001 y sus Reformas
  - Reglamento del Código Fiscal de la Federación.
- D.O.F. 7-XII-2009
  - Reglamento de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.
- D.O.F. 11-VI-2003.

- Reglamento de la Ley del Servicio de la Tesorería de la Federación.
- D.O.F. 15-III-1999
  - Reglamento de la Ley Federal Sobre Metrología y Normalización
- D.O.F. 14-I-1999
  - Reglamento de la Ley Federal de Derechos de Autor
- D.O.F. 26-I-1990 y sus Reformas
  - DECRETOS
    - Presupuesto de Egresos de la Federación del ejercicio presupuestal de que se trate.
- D.O.F. 2006-2012
  - Decreto por el que se crea el Consejo Nacional de Vacunación.
- D. O. F. 24-I-1991
  - Decreto por el que se Promulgan las enmiendas a los artículos 34 y 35 de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, firmada en Nueva York.
- D. O. F. 19-XII-1975.
  - Plan nacional de desarrollo 2007 – 2012
- DOF 31 de mayo de 2007
  - Normas
    - Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
  - Acuerdos
    - Manuales Administrativos de Aplicación General en materia de Adquisiciones y Obra Pública.
  - Lineamientos
    - Políticas, Bases y Lineamientos en materia de Adquisiciones, Arrendamientos de Bienes Inmuebles y la Prestación de Servicios.
    - Políticas, Bases y Lineamientos en materia de Obras Públicas y servicios relacionados con las mismas.

## **2. Problemática a Resolver.**

Ante tales acontecimientos, debido al incremento de demanda nacional e internacional de estas vacunas, la necesidad de producirlas representaba grandes posibilidades de crecimiento comercial y financiero para Birmex, a partir de introducirlas en sus líneas de producción, por un lado había que atender una demanda nacional así como la contribución al mercado internacional de la disponibilidad de contar con estas vacunas, pero también generaban un problemática inmediata a resolver como se detallan en los siguientes puntos:

### *2.1 Atender una demanda nacional anual de 15 Millones de Dosis, de vacunas de producción extranjera.*

Desde la introducción de la vacuna triple viral a los programas de vacunación de México se han hecho intentos para fabricarla en el país. Esta posibilidad se ha dificultado porque ello implica suministrar la semilla para la fabricación de graneles y la transferencia de la tecnología para la producción de la vacuna, así como contar con la infraestructura necesaria para su producción.

En el caso de la vacuna Doble viral (sarampión, rubéola\_ SR), su utilización se inició en el año 2000, para atender a la vacunación de adultos en grupos de riesgo. La demanda de estas vacunas ha sido fluctuante: Destaca el año 2004 en el que se presentó un brote de Sarampión en la República Mexicana, que fue atendido con una campaña intensiva de aplicación de la vacuna doble viral SR, lo que explica la demanda extraordinaria de esa vacuna.

En agosto de 2004 el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA) dio a conocer las perspectivas para la utilización de las vacunas doble viral SR y triple viral SRP en los próximos años. De acuerdo con la información proporcionada, la vacuna SRP seguirá empleándose como hasta ahora, con un volumen anual de 6.4 millones de dosis promedio, incluyendo ambas presentaciones (una y diez dosis).

De la vacuna SR se esperaba que el volumen requerido disminuyera, una vez concluida la campaña de “barrido” de los grupos susceptibles, motivado por el brote de Sarampión que se presentó en el año 2004. Bajo estas perspectivas se estimaba que se requeriría anualmente 1 MDD de vacuna SR en presentación unidosis y para campañas de refuerzo se emplearán 8.0 MDD en presentación de 10 dosis, cada cuatro años.

Sin embargo la demanda ha tenido incrementos y actualmente la vacuna triple viral es aplicada a los infantes de un año de edad, con un refuerzo a los 6 años; y la vacuna doble viral es aplicada en dosis única a grupos de edad y de riesgo: a partir del primer año bajo condiciones particulares de riesgo de epidemias; o

durante epidemias a mujeres en edad fértil no embarazadas y mujeres en posparto inmediato, trabajadores de la salud, estudiantes de enseñanza media y superior, empleados del ejército y la armada, prestadores de servicios turísticos y seropositivos al VIH que aún no desarrollan el cuadro clínico del SIDA

Para el año 2011 la demanda nacional de ambas vacunas se ubicó alrededor de 14.4 millones de dosis (MDD), según se aprecia en el cuadro siguiente.

DEMANDA DE DOBLE Y TRIPLE VIRAL

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Suma
TRIPLE VIRAL (SRP)							
UNIDOSIS	6.2	5.1	5.2	4.2	5	2.1	27.8
10 DOSIS				1.4	2.4	0	3.8
SUMA	6.2	5.1	5.2	5.6	7.4	2.1	31.6
DOBLE VIRAL (SR)							
UNIDOSIS	0	0	0	0	0	0	0
10 DOSIS	25.6	10.2	3.7	8.4	7	0	54.9
SUMA	25.6	10.2	3.7	8.4	7	0	54.9
<b>Total</b>	<b>31.8</b>	<b>15.3</b>	<b>8.9</b>	<b>14.0</b>	<b>14.4</b>	<b>2.1</b>	<b>86.5</b>

Fuente: Dirección General Adjunta de Comercialización. BIRMEX

La demanda nacional anual promedio de la vacuna doble y triple viral es de aproximadamente 15 millones de dosis. Todas las vacunas doble y triple virales que se aplican en el país provienen de laboratorios extranjeros

## *2.2 Infraestructura inapropiada para producción nacional*

Como ya se mencionó en el punto anterior, desde la introducción de las vacunas doble y triple viral a los programas de vacunación de México se han hecho intentos para fabricarlas en el país, una de las acciones alternas realizadas por Birmex a partir de la necesidad expuesta, fue a través del Acuerdo de Transferencia Tecnológica celebrado con el Instituto de Inmunología de Zagreb, el cual tenía como objetivo que Birmex adquiriera la tecnología para la producción de las vacunas Doble y Triple Viral. Sin embargo, además de la tecnología era necesario contar con instalaciones adecuadas para la producción, así como contar con tecnología moderna y que cumplieran con la normatividad nacional e internacional para la producción de Biológicos; dichas instalaciones deberían estar calificadas a fin de que las vacunas que se producirían pudieran obtener la pre-calificación de la OMS y de esta manera estar en posibilidades de exportar las vacunas mencionadas a otros países, especialmente de Latinoamérica, esto representaba un punto crítico a resolver.

### *2.3 Dependencia de la disponibilidad de producción extranjera*

La oferta a nivel internacional de las vacunas doble SR y triple SRP viral, era limitada, de acuerdo a datos estadísticos eran pocos los productores de la vacuna; en 2004 UNICEF anunció que sus requerimientos de la vacuna para el período 2004-2006, los surtirían únicamente 3 productores. Actualmente la oferta se ha incrementado y los principales productores de estas vacunas son; Bio Manguinhos (Brasil) triple viral, CNGC (China) doble y triple, Crucell (Países Bajos) doble, Glaxo Smith Klein (Reino Unido) doble y triple, Merck Sharp & Dohme Corp (Estados Unidos) triple, Sanofi Pasteur. (Francia) doble y triple, Serum Institute of (India) doble y triple y por último Vacsera (Egipto) triple viral.

Por el hecho de no disponer de la infraestructura ni la tecnología para producir estos biológicos demandados por el sector salud en México, Birmex ha tenido que recurrir al mercado internacional para proveer la demanda nacional de las vacunas doble y triple viral, lo cual generaba una dependencia total del mercado productivo extranjero, y en caso de una epidemia no se tendría capacidad de respuesta ante la demanda extraordinaria que se originaría, considerando que la demanda anual promedio para el Sistema Nacional de Vacunación es actualmente de hasta 15 millones de dosis promedio de doble y triple viral, por lo tanto esto también representaba una problemática a resolver.

### *2.4 Utilización anual de 10 millones de dólares en divisas para la adquisición de vacuna de producción extranjera.*

A nivel mundial la demanda de las vacunas de doble y triple viral es mayor a 300 millones de dosis anuales para cubrir la población susceptible a los padecimientos protegidos por estas vacunas.

De acuerdo a datos de la Organización Panamericana de la Salud, en el año 2000 de los 47 países de América, 42 ya habían introducido la vacuna triple viral, mientras que en los cinco restantes lo llevarían a cabo en el 2001.

En México la demanda anual de las instituciones del Sector Salud es de hasta 15 millones de dosis de doble viral y triple viral, en donde esta última se aplica en los programas regulares de vacunación y la primera en campañas para reforzamiento en caso del riesgo epidemiológico o el acumulamiento de población susceptible en zonas deprimidas rurales y marginadas urbanas.

Las vacunas doble y triple viral, son importadas y comercializadas por Birmex al sector salud y la erogación total por su adquisición en el mercado internacional, rebasa los 10 millones de dólares anuales, divisas que podrían no salir del país si la producción de estas vacunas se hiciera en México.

## **3. Descripción de la Solución.**

Ante la problemática existente y en la búsqueda de soluciones posibles para atender las necesidades que demandaba el Programa Nacional de Vacunación, y la dependencia de importar estas vacunas, Birmex se propuso resolver el problema, a través de dos acciones relevantes:

- 1) La implementación de un proyecto de investigación y desarrollo de la plataforma de producción de la vacunas anti rubéola y de parotiditis, ya que contaba con experiencia e infraestructura para la producción de sarampión, dicho proyecto inició en 1999, así como;
- 2) Mediante la producción nacional de la vacuna doble y triple viral, a través de alianzas comerciales y de transferencia de tecnología con importantes laboratorios productores de vacunas virales, para lo cual realizó una extensa evaluación de posibilidades como se describe en el siguiente cuadro;

Empresa	Ventajas	Desventajas
<p><b>GlaxoSmith Kline (GSK)</b></p>	<p>Ofrece transferencia tecnológica para producción de graneles de Hib.</p> <p>Ofrece transferencia tecnológica para la producción secundaria de Pentavalente y SRP.</p> <p>Las tecnologías ofrecidas son de punta y están probadas por lo que no hay riesgo tecnológico.</p> <p>Ofrece eventualmente producción secundaria de vacuna hexavalente.</p> <p>Ofrece asistencia técnica para la terminación de los laboratorios Hib y SR/SRP (TT).</p> <p>Se contaría con producción secundaria aun antes de concluir la transferencia tecnológica de Hib.</p> <p>Las vacunas a formular de GSK no requerirían pruebas clínicas, excepto la Hib de BIRMEX una vez transferida.</p> <p>Se lograría una alianza con la empresa de biológicos más importante del mundo</p>	<p>Los precios de transferencia propuestos generarían resultados financieros negativos.</p> <p>La propuesta obliga a la suscripción de un contrato de suministro de materias primas durante la transferencia tecnológica (5-7 años) y un periodo subsecuente de cinco años adicionales.</p> <p>La propuesta además supone que BIRMEX necesariamente atenderá al 100% del mercado del sector público. Esto se contrapone con el planteamiento de GSK de fijar como precio de referencia un nivel superior en 10% al de OPS.</p> <p>Aun cuando se ofrece la vacuna hexavalente en caso de cambio a IPV en México, se tiene la incertidumbre de las condiciones de negociación en su momento.</p> <p>La exigencia de negociación en paquete Penta, Triple viral y Rotavirus resta flexibilidad de negociación a BIRMEX.</p> <p>No ofrece la doble viral, ni tampoco la triple viral unidosis.</p> <p>El mercado ofrecido se limita al territorio nacional, incluso una vez concluida la transferencia tecnológica.</p> <p>El programa de transferencias tecnológicas está planteado de manera gradual y prolongada, lo que no permitiría a BIRMEX acelerar su producción propia y por tanto generar recursos financieros oportunamente.</p> <p>No ofrecen transferencia tecnológica para IPV.</p>



Empresa	Ventajas	Desventajas
<p><b>Sanofi/Pasteur</b></p>	<p>Se lograría una alianza de suministro y de desarrollo tecnológico con una empresa de clase mundial con la que ya existen convenios de producción secundaria.</p> <p>Ofrece la posibilidad de que BIRMEX aporte su Hib a la Pentavalente, una vez que la desarrolle de manera independiente y se hayan realizado las pruebas de compatibilidad necesarias.</p> <p>Propone un convenio de colaboración para el desarrollo de SRP, cepa Jeryl Lynn.</p> <p>Ofrece Pertussis acelular.</p>	<p>Su pentavalente con IPV no es demandada actualmente por el mercado nacional.</p> <p>No ofrece ninguna posibilidad para la vacuna Hexavalente, que es la que México requerirá cuando se introduzca la IPV.</p> <p>No ofrece ninguna transferencia tecnológica para la producción de graneles, solamente en el caso de la SRP y Hib para formulado, llenado y liofilizado.</p> <p>No ofrece la Doble Viral, ni tampoco la Triple Vi. Su pentavalente con IPV no es demandada actualmente por el mercado nacional.</p> <p>Aunque el margen comercial resulta atractivo financieramente con la venta de su Pentavalente, el mercado Nacional no la demandará en el futuro.</p> <p>Sólo ofrece asistencia técnica para la compatibilidad de la Hib de BIRMEX con su pentavalente.</p> <p>Mercado limitado al territorio nacional (Sector Público).</p> <p>Aunque sería interesante para BIRMEX el desarrollo conjunto de la vacuna SRP con cepa Jeryl Lynn, el mercado público nacional difícilmente podría pagar el sobreprecio</p>
<p><b>The Netherland Vaccines Institute (NVI)</b></p>	<p>Ofrece transferencia tecnológica integral para la producción de graneles, formulado, llenado, liofilizado, etc. para la producción de las vacunas DPT, Hib y Salk IPV.</p> <p>Ofrece desarrollo conjunto de las vacunas Pentavalente con Hep-b y Hexavalente.</p> <p>Los análisis financieros, incluyendo los costos probables de suministro de TT y Hep B, los costos de producción de BIRMEX para D, P y Hib y el costo de las transferencias tecnológicas arrojan formas financieros muy atractivos.</p> <p>Mercado latinoamericano abierto.</p> <p>El NVI cuenta con un reconocido prestigio a nivel mundial en el desarrollo de nuevas vacunas y experiencia en la transferencia de tecnologías de punta a fabricantes con características similares a las de BIRMEX.</p> <p>Ofrece a BIRMEX semillas maestras para D, P, Hib y Salk IPV.</p> <p>Los contratos para la Transferencia Tecnológica de Hib y DPT están listos y podría iniciarse la negociación de inmediato.</p>	<p>No se lograría una alianza con una empresa con presencia mundial.</p> <p>No tiene experiencia en escalamiento industrial de vacuna conjugada de Hib, por lo que será responsabilidad de BIRMEX.</p> <p>La formulación DPT + Hep-b será responsabilidad de BIRMEX.</p> <p><b>Inversiones necesarias para la Transferencia tecnológica (NVI)</b></p> <p><b>2005-2006</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hib 1,040,000 Euros.</li> <li>▪ DTP 1,000,000 Euros</li> <li>▪ Regalías hasta el 5% de las ventas.</li> </ul> <p><b>2007-2009</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pentavalente y Hexavalente 1,000,000 Euros.</li> <li>▪ Salk IPV 2,000,000 Euros</li> <li>▪ Regalías hasta el 5% de las ventas.</li> </ul>



Empresa	Ventajas	Desventajas
<p><b>Instituto de Inmunología de Zagreb (IIZ)</b></p>	<p>Ofrece transferencia tecnológica para la producción de graneles de Rubéola y Parotiditis puesto que BIRMEX tiene experiencia en la producción de Sarampión monovalente.</p> <p>Ofrece semillas maestras y de trabajo de S, R y P.</p> <p>Los proforma correspondientes arrojan resultados financieros positivos.</p> <p>Se podría tener flujo desde un principio con el etiquetado de vacunas de SR y SRP.</p> <p>La Transferencia Tecnológica está planteada por etapas, instrumentable al ritmo que BIRMEX lo desee.</p> <p>BIRMEX podrá producir tanto SR como SRP.</p> <p>Flexibilidad para BIRMEX en cuanto a la producción de graneles vs. producción secundaria.</p> <p>Mercado latinoamericano para la comercialización de SR y SRP.</p> <p>Los contratos de Transferencia Tecnológica están negociados, por lo que la transferencia tecnológica podría iniciarse de inmediato.</p>	<p>La tecnología no necesariamente es de punta, pero corresponde a las vacunas que México está actualmente demandando.</p> <p>No se lograría una alianza con una empresa de clase mundial, aunque sí con una larga trayectoria en la historia del desarrollo y producción de vacunas.</p> <p>La última etapa de la capacitación tendría que esperar hasta la terminación de las obras.</p> <p>El IIZ está en proceso de recuperar la precalificación de la OMS que perdió durante la guerra.</p> <p><b>Inversiones necesarias para la Transferencia tecnológica (IIZ)</b></p> <p><b>2005-2006</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ US \$75,000.00 al primer aniversario de la firma del contrato.</li> </ul> <p><b>2007-2008</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ US \$ 175,000.00 al finalizar el entrenamiento para SR y SRP</li> <li>▪ Tres pagos anuales de US \$75,000.00 cada uno al aniversario de la firma del contrato.</li> <li>▪ Regalías: SR (1 – 10 dosis) 2.75% SRP (1--10 dosis) 3.70%</li> </ul>

Derivado de lo anterior, se determinó la mejor opción y en noviembre del 2005 Birmex instrumentó mediante un Memorándum de Acuerdo, un programa de transferencia tecnológica y capacitación con el Instituto de Inmunología de Zagreb, cuyo objetivo principal era la fabricación completa en Birmex, a partir de semillas maestras, de las Vacunas Sarampión-Rubéola (SR) en una y 10 dosis y Sarampión-Rubéola-Parotiditis (SRP) también en una y 10 dosis, así como la obtención de las semillas virales correspondientes.

Tales acciones implicaban contar con infraestructura y tecnología adecuadas para la producción y que cumplieran con las normas de calidad nacionales e internacionales.

#### **4. Acciones desarrolladas.**

En el año 2002 se celebraron pláticas con el Instituto Wistar de la Universidad de Pensilvania, Estados Unidos, para la adquisición de la semilla de rubéola.

Las condiciones del Instituto Wistar incluían el pago de una suma total de \$450,000 dólares, en diferentes tiempos, para firmar el contrato de transferencia de la semilla y regalías por un valor de \$0.05 USD/dosis. La oferta del Instituto no incluía la transferencia de ninguna tecnología, sino que únicamente se proponía la adquisición de la semilla y Birmex se encargaría de desarrollar la tecnología para la producción de la vacuna contra rubéola a granel y para mezclar y producir finalmente la vacuna SR.

Birmex evaluó las características del convenio propuesto por el Wistar y se hicieron algunas contrapropuestas, pero se consideró que para avanzar más rápidamente en la producción de la vacuna era necesaria la transferencia de tecnología de la producción, lo que el Instituto no ofrecía. Otra desventaja de esta opción era que no había posibilidad de producir la vacuna SRP, porque el Instituto no contaba con la semilla de parotiditis. Finalmente, se consideró que las limitaciones de la propuesta, aunadas al costo de la transferencia de la semilla hacían inconveniente esta opción, por lo que finalmente se desechó.

A partir del año 2003 la entidad inició nuevas negociaciones para obtener la tecnología necesaria para la producción de nuevas vacunas entre las que se encuentran las vacunas Doble y Triple Viral y además, se incluyen otras vacunas como Hib, DPT, Pentavalente, Hexavalente e IPV.

En cumplimiento a las instrucciones del Consejo de Administración, en la 4ª Sesión Ordinaria 2004, celebrada el 14 de diciembre de 2004, la entidad presentó a la consideración del Consejo de Administración una propuesta para darle a la entidad viabilidad financiera a mediano y largo plazo, mediante la celebración de alianzas tecnológico comerciales con aliados potenciales y también se presentó una propuesta para aprovechar la infraestructura de los laboratorios inconclusos en el Instituto Nacional de Higiene: Hib y TT. El Consejo de Administración adoptó los siguientes acuerdos:

12/4ª.O/04.- El Consejo de Administración se da por enterado del planteamiento de las diferentes alternativas que ha promovido la administración de Birmex y de las negociaciones que la entidad está llevando a cabo con las diferentes empresas interesadas en establecer alianzas tecnológicas y/o comerciales con Birmex, a fin de seleccionar la opción más conveniente para darle a la entidad viabilidad, solvencia y autosuficiencia financiera a largo plazo. Asimismo, instruye al Director General para que continúe y concluya dichas negociaciones, e informe posteriormente a este Órgano de Gobierno de los resultados alcanzados y de los convenios y contratos suscritos.

13/4<sup>a</sup>.O/04.- De conformidad con el Artículo 58, Fracción I, de la Ley Federal de Entidades Paraestatales, el Consejo de Administración aprueba la estrategia a seguir con respecto a los bienes muebles e inmuebles relacionados con los laboratorios Hib y TT en el Instituto Nacional de Higiene, e instruye al Director General para concluir las negociaciones tendientes a definir el aliado estratégico y/o comercial más conveniente para los intereses de Birmex y desarrollar el proyecto correspondiente, informando posteriormente el nombre de las empresas con las que se suscribieron los contratos de alianzas tecnológicas y comerciales.

En seguimiento a estos acuerdos la entidad presentó al Consejo de Administración, en su 1<sup>a</sup> Sesión Ordinaria 2005 un “Proyecto para la Remodelación Integral del Instituto Nacional de Higiene”, que incluía propuestas para la celebración de Alianzas tecnológicas y Comerciales a fin de obtener la tecnología para la producción de diferentes vacunas, entre ellas doble y triple viral y además involucraba una propuesta para la conclusión de las obras inconclusas de los laboratorios Hib y TT, en el INH, aprovechando esta infraestructura para la producción de nuevas vacunas: En el laboratorio que originalmente se pensó destinar a la producción de TT, se proyectaba producir las vacunas doble y triple viral y en el laboratorio que anteriormente se pensó destinar a la producción de Hib ahora se convertirá en un laboratorio multipropósito y se fabricarán las vacunas Hib, DPT, Pentavalente, Hexavalente e IPV.

El planteamiento de este proyecto excedía los alcances de este informe ya que además de las vacunas doble y triple Viral se incluían otras cinco vacunas, sin embargo cabe destacar que en este documento solo se está tratando de resaltar lo que corresponde a las vacunas doble y triple viral y el Convenio con el Instituto de Inmunología Zagreb.

En el Proyecto de Remodelación Integral del INH presentado al Consejo de Administración, se describen las diferentes negociaciones realizadas por la entidad para obtener la tecnología para la producción de las vacunas virales y se menciona que al final se obtuvieron propuestas de cuatro laboratorios para las vacunas bacterianas y virales, estos laboratorios son Glaxo SmithKline (GSK); Sanofi Pasteur (SP); The Netherland Vaccines Institute (NVI) y el Instituto de Inmunología de Zagreb (IIZ), como se describió en el punto 3.

De las propuestas de estos laboratorios y la evaluación realizada por la entidad, descritas en el punto 3, se concluyó, en base al análisis de ventajas y desventajas de cada propuesta, que la más viable para la entidad era lo expuesto por el Instituto de Inmunología de Zagreb.

**Evaluación Financiera de las Propuestas Recibidas  
(Millones de dólares)**

<b>Empresa</b>	<b>Vacuna</b>	<b>VPN</b>	<b>TIR</b>	<b>PNR*</b>
GSK	<b>Pentavalente</b>	<b>-10.3</b>	—	<b>ALTO</b>
	<b>SRP (10 d)</b>	<b>-8.9</b>	—	<b>ALTO</b>
SANOFI/Pasteur	<b>Pentavalente**</b>	<b>11.0</b>	<b>35%</b>	<b>NO VIABLE</b>
	<b>SRP (1 d)</b>	<b>-5.4</b>	—	<b>MEDIO</b>
NVI	<b>Pentavalente</b>	<b>12.4</b>	<b>30%</b>	<b>BAJO</b>
I. I. Zagreb	<b>SR/SRP</b>	<b>12.7</b>	<b>77%</b>	<b>BAJO</b>

\* Ponderación del Nivel de Riesgo.

\*\* Única con IPV en lugar de Hep B; supone que hay cambio a IPV y que el mercado compra la Pentavalente de Sanofi y no la vacuna Hexavalente.

En esta misma sesión se informó al Consejo que la instauración de estrategias tecnológicas y comerciales supone el establecimiento de obligaciones a corto y mediano plazo con dichos aliados, por lo que Birmex adquiriría compromisos de pagos y otras obligaciones. Por lo anterior estas obligaciones rebasarían el plazo de un ejercicio anual, por lo que se solicitó tomar el siguiente acuerdo:

Acuerdo 19/1<sup>a</sup> .O/05

De conformidad con el artículo 58, fracción I de la Ley Federal de Entidades Paraestatales y el artículo 126 del Manual de Normas Presupuestarias de la Administración Pública Federal, el Consejo de Administración aprueba la celebración de los compromisos que resulten de las Alianzas Estratégicas Tecnológicas y Comerciales y de la realización de las obras de los laboratorios Hib y SR/SRP (antes TT) y las obras periféricas para la modernización del Instituto Nacional de Higiene, que involucren ejercicios subsecuentes e instruye al Director General para que se gestione ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, la autorización para celebrar dichos compromisos multianuales.

Así mismo, el Consejo de Administración aprobó mediante acuerdo 5/1<sup>a</sup> .O/05 se publicara la convocatoria para la licitación internacional, para la contratación en el marco de la normatividad aplicable, las empresas que efectuarían el proyecto ejecutivo de obras de los laboratorios, así como la celebración de los contratos para las transferencias tecnológicas con el Instituto de Inmunología de Zagreb de Croacia .

Con base en dichos acuerdos la entidad celebró un convenio comercial y uno de transferencia de tecnología, ambos con la empresa antes mencionada. Cabe mencionar que antes de someter a consideración del Consejo de Administración el “Proyecto para la Modernización del INH” y las propuestas de los cuatro laboratorios, estas fueron analizadas en tres reuniones en donde se examinaron con expertos en Biológicos, en Finanzas y en aspectos jurídicos, así como funcionarios de BIRMEX.

#### *4.1 Convenio con el Instituto de Inmunología de Zagreb.*

A fin de dar cumplimiento a los acuerdos tomados el 3 de mayo de 2005 por el Consejo de Administración en la 1ª Sesión Ordinaria, en junio de 2005 se firmó, un Acuerdo de Representación Comercial con el Instituto de Inmunología de Zagreb, en el cual éste concedió a Birmex la exclusividad de comercializar sus vacunas doble y triple virales, así mismo a la par del acuerdo comercial un Acuerdo de Asistencia Técnica entre Birmex y este mismo Instituto que se firmó en noviembre de 2005.

En dicho acuerdo el Instituto adquirió el compromiso de transferir la tecnología para la producir las vacunas doble y triple vira, capacitar al personal de Birmex y otorgar asistencia tecnológica durante la instrumentación del proceso. Asimismo, a lo largo de un programa estructurado por fases proporcionaría 8 ampollitas de cada una de las semillas de trabajo de Sarampión, Rubéola y Parotiditis y posteriormente 8 ampollitas de semilla maestras de cada uno de los mismos virus en la Fase II.

Por su parte Birmex se comprometería a pagar \$175,000 USD al término del entrenamiento del personal, y \$300,000 USD por cuotas de aniversario en cuatro exhibiciones de \$75,000 USD cada una. Asimismo, por el concepto de regalías por las vacunas producidas pagaría 2% del precio de la venta de la vacuna doble viral y 3% del precio de venta de la triple viral cuando estas se fabriquen a partir de la semilla de trabajo y 3% del precio de venta de la vacuna doble viral y 4% del de la triple viral cuando estas se fabriquen a partir de la semilla maestra. Dichas regalías no debían ser menores a 50,000 USD anuales. Adicionalmente, Birmex se comprometía a iniciar la producción de dichas vacunas en un periodo no mayor a 4 años.

#### *4.2 Proyecto de Modernización del I.N.H. (Contrato Naveta)*

Derivado de las negociaciones de transferencia de Tecnología, y la inminente necesidad de contar con infraestructura y tecnología apropiada, la entidad preparó el “Proyecto de Modernización Integral del Instituto Nacional de Higiene”, que fue aprobado por el Consejo de Administración en la 1ª Sesión Ordinaria 2005.



Ante tal evento Birmex elaboró un estudio de factibilidad técnica y económica, en el cual se detalla el impacto que genera la realización del proyecto de remodelación integral del INH.

En octubre de 2005 Birmex emitió una convocatoria para realizar una licitación pública internacional con el fin de contratar a la empresa que realizaría el proyecto ejecutivo de ingeniería de la remodelación integral del INH, la cual se declaró desierta ya que los participantes no cumplieron con los requisitos establecidos en las bases, lo cual impactaba en los períodos del programa establecido, por lo que se decidió una nueva estrategia denominada “llave en mano”, la cual consistía en realizar una sola licitación de obra y equipamiento, lo anterior a fin de recortar tiempos.

En febrero de 2006 se emitió una nueva convocatoria, en la cual se presentó solo un licitante, éste entregó una oferta para la construcción de dos laboratorios bajo el concepto “llave en mano”, por un monto de \$573 millones de pesos, monto que excedió a lo previsto por Birmex por un monto de \$380 millones de pesos. La razón fundamental del elevado monto fue que al haber un solo licitante y ante la incertidumbre que planteaba la realización de un proyecto de la magnitud que se requería, la empresa ofertante cubrió sus posibles riesgos; esta licitación también se declaró desierta. Finalmente, la entidad cambió nuevamente las bases para licitar, quedando únicamente una licitación para el proyecto ejecutivo y obra, eliminando el equipamiento, mismo que se licitaría dependiendo del avance en el proyecto ejecutivo.

El 4 de abril del 2006, se lanzó la convocatoria, por lo que a finales del mismo mes el proyecto fue adjudicado a la empresa Naveta Construcciones S.A. de C.V., el 2 de junio de 2006, se firmó el contrato con dicha empresa, misma que inició los trabajos el 12 de junio del mismo año. Se proyectaba que con los avances del proyecto de acuerdo a lo establecido, para que a finales de agosto se pudiera licitar la adquisición de los equipos que se requerían, en especial para doble y triple viral.

Derivado de la necesidad de llevar un control y supervisión del proyecto, se creó un grupo técnico integrado por el Director General de la entidad, los Directores Generales Adjuntos de Administración y Finanzas, Operación y Aseguramiento y Control de la Calidad, los Directores de Finanzas, del Instituto Nacional de Higiene y de Control de Calidad, así como el Gerentes de Ingeniería, quienes se reunirían semanalmente para revisar el avance de la obra. Cabe mencionar que para la calificación del proyecto también se realizó una licitación y se contrató a la empresa CVC para dicha actividad, así mismo se contrató a la empresa DIRAC, para la supervisión del proyecto.

#### *4.3 Recursos Financieros (Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos)*

Para llevar a cabo el proyecto de Modernización del I.N.H., se había realizado una estimación de 347 millones de pesos, de los cuales 277 millones de pesos serían financiados con recursos de Birmex y 210 millones provendrían de una transferencia de recursos fiscales de la Secretaría de Salud a Birmex. En virtud de que la Secretaría de Salud no había realizado la transferencia de recursos, fue necesario iniciar el proyecto con recursos propios.

Gracias al apoyo de la Subsecretaría de Administración y Finanzas y de la Dirección General de Programación, Organización y Presupuesto de la Secretaría de Salud, el problema del apoyo presupuestal sería atendido a través de una transferencia de recursos del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos.

Por lo anterior, mediante acuerdo EXVII.60/1106 el Comité Técnico del Fideicomiso autorizó apoyos por 210 millones de pesos.

Cabe mencionar que dicho apoyo de transferencia de recursos, nunca se concretaría, debido a la problemática generada por el retraso de Modernización del I.N.H., como se desarrolla en el punto 5.2.

#### *4.4 Desarrollo del proyecto de investigación*

En 1999 Birmex inicia los trabajos de investigación y desarrollo de vacunas virales, como la doble y triple viral (contra el sarampión, rubéola y parotiditis) en laboratorios modestos y con escaso apoyo financiero.

El objetivo general de este proyecto de investigación era; Desarrollar y estandarizar el proceso de producción de las vacunas doble y triple virales.

Con los siguientes objetivos específicos:

1. Establecer las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti-rubéola cepa RA 27/3 utilizando cultivo de células MRC-5.
2. Desarrollar las etapas para la obtención de vacuna experimental a granel clarificada anti parotiditis cepa L-Zagreb utilizando cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo.
3. Optimizar las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti sarampión cepa Edmonston Zagreb.
4. Estandarizar las condiciones para la formulación y liofilización de las vacunas monovalentes, doble (Sarampión – Rubéola) y triple (Sarampión – Rubéola – Parotiditis) virales, utilizando dos estabilizadores (estabilizador Instituto Nacional de Virología (INV) y estabilizador Zagreb).



5. Realizar estudios de degradación acelerada y pruebas de estabilidad longitudinal de los graneles liofilizados.
6. Realizar pruebas de control de calidad durante todas las etapas.

**Con un cronograma de trabajo como se describe a continuación;**

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Obtención de abasto viral.															
Obtención de graneles experimentales.															
Optimización y solicitud de semillas virales. (Capacitación y convenio Instituto de Inmunología de Zagreb)															
Liofilización de vacuna monovalente.															
Pruebas de degradación acelerada (vacuna monovalente).															
Pruebas de estabilidad longitudinal (vacuna monovalente).															
Pruebas de control de calidad (esterilidad, potencia, humedad, entre otras).															
Documentación.															
Cierre del proyecto (oficio GIDVV/027/2012).															

Durante el desarrollo del proyecto, se estandarizaron las siguientes metodologías a nivel experimental: Obtención de abastos virales y de graneles experimentales; formulación de vacunas monovalentes con los estabilizadores del Instituto Nacional de Virología y los de Zagreb; liofilización de vacunas formuladas; desarrollo de pruebas de degradación acelerada, estabilidad longitudinal y control de calidad. Las metodologías estandarizadas durante la etapa experimental permitirán el escalamiento a nivel piloto e industrial para la producción de vacunas doble y triple virales.

En el 2010, el Consejo de Administración de BIRMEX decidió cancelar el proyecto debido a la falta de las semillas virales y la planta de producción necesarias para concluir el mismo.

Sin embargo una vez que el Consejo de Administración de Birmex dio la instrucción para cerrar el proyecto de Desarrollo de vacuna doble viral SR y



triple viral SRP, por acuerdo de Comité Técnico se determinó; que dado el avance del proyecto en su etapa a nivel experimental (aproximadamente 80%), para la producción de vacunas doble y triple virales se concluyeran los trabajos de estandarización de la producción de las vacunas monovalentes experimentales de sarampión, rubéola y parotiditis a nivel de laboratorio de investigación (100 frascos por lote) con el estabilizador desarrollado en el INV, y se realizarán pruebas de control de calidad (humedad, esterilidad, titulación) y estabilidad longitudinal (mínimo 12 meses) a diferentes temperaturas.

Durante los siguientes meses se completó al 100% la estandarización de las condiciones de formulación y liofilización de la vacuna, y se determinó la estabilidad de las vacunas experimentales.

Una vez concluidos los trabajos de la etapa experimental a nivel laboratorio de investigación, En febrero de 2012, la Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales recibió la instrucción de llevar a cabo el cierre del proyecto, se procedió a integrar la documentación del proyecto generada durante todo el proceso de desarrollo de la vacuna y se elaboró el informe final de la etapa. (Anexo 1)

Este informe incluye la descripción de las condiciones de producción de las vacunas a nivel experimental, teniendo hasta este momento un avance en el desarrollo de esta vacuna, con lo cual está lista para llevar a cabo el escalamiento cuando se cuente con una planta de nivel pilo.

## **5. Problemas durante el desarrollo**

### *5.1 Problemática para el desarrollo del Proyecto de Modernización del I.N.H.*

A pesar de que se preveía que las obras de Modernización del I.N.H: concluyeran el último trimestre de 2007, para principios de ese año los trabajos de ingeniería mostraban un retraso importante, que desafortunadamente impedía concluir en las fechas contractuales.

Por tal motivo Birmex organizó diversos mecanismos de control a fin de que los trabajos se llevaran a cabo tal y como fue establecido en el contrato y que cumplieran con el propósito para el cual se plantearon. Para la 1ª Sesión Ordinaria de 2007, se informó al Consejo que el proyecto ejecutivo llevaba un 21% de retraso al avance programado, así mismo de los 218.4 millones que se habían destinado únicamente se había ejercido 44.6 millones.

Por esta razón y considerando los altos niveles de retraso en los trabajos la entidad estudió la posibilidad de actuar en términos legales y administrativos en contra de la empresa Naveta Constructores S.A. de C.V. En este sentido el Consejo de Administración recomendó al Director General de Birmex llevar a

cabo las acciones necesarias a efecto de dar curso a las acciones legales contra Naveta.

Este proyecto no llegó a buen término debido a que la empresa Naveta Construcciones, S.A. de C.V., con quien se celebró el contrato BIRMEX-OP-06/2006, incumplió los términos contractuales y ante tal circunstancia Birmex decidió la rescisión administrativa de dicho contrato

En la Memoria de Gestión denominada “Atención de controversias legales derivadas de la rescisión del contrato BIRMEX-OP-06/2006 y terminación anticipada del contrato BIRMEX -OP-12/2006, suscritos con el contratista Naveta Construcciones, S.A. de C.V., y con Centro de Calibraciones y Validaciones de México SA de CV., se contiene una relatoría de este caso y su situación actual.

Cabe destacar que el proyecto de Modernización del I.N.H., fue cancelado, sin embargo la rescisión del contrato con Naveta no afectaría el desarrollo del proyecto de doble y triple viral, ya que se pronosticaba realizarlo en el proyecto de la Planta Cuautitlán, tal como se describe en el punto 6.2.

#### *5.2 Problemática para obtener Recursos Financieros autorizados por 210 millones de pesos (Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos)*

Aun cuando se contaba con el beneficio de aprobación de obtener recursos externos por parte de la Secretaría de Salud a través del Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos, para llevar a cabo el proyecto de Modernización del I.N.H. y por consiguiente el desarrollo del proyecto de producción de doble y triple viral, se presenta una serie de eventos que complicarían la obtención de los recursos autorizados, tal y como se describe a continuación:

Como resultado del retraso que presentaba la obra de Modernización del I.N.H. y la realización del proyecto con el I.I. Zagreb, el Comité Técnico del Fideicomiso, solicitó en varias ocasiones al Director General de Birmex, enviar evidencias documentales de lo que ocurría con el proceso de rescisión contractual con Naveta, así como informes pormenorizados y evidencias documentales de la situación que guardaba el proyecto (Anexo 2).

Mediante oficio CNPSS/DGF/135/09, de fecha 09 de febrero de 2009, el Comité Técnico del Fideicomiso, solicitó a Birmex, un informe de las causas que no permitían iniciar el proyecto, por lo que el 25 de febrero del mismo año, la entidad envió un informe mediante el cual se reporta detalladamente los retrasos en la ejecución de los recursos del fideicomiso (Anexo 3). En este informe, se reporta que la empresa naveta incurrió en retrasos importantes y para el mes de mayo de 2007 no se había concluido el proyecto de ingeniería, por lo que Birmex decidió rescindir el contrato.

Así mismo, se informó al Comité Técnico del Fideicomiso respecto de la modificación del proyecto, tal como se aprobó en la 1ª Sesión Ordinaria de 2008 del Consejo de Administración de Birmex, en este nuevo proyecto se decidió que la producción de las vacunas doble y triple viral (SR/SRP) se realizaría en la Planta Cuautitlán, ya que ésta tenía el espacio para ello, como se describe en el punto 6.2. Anexo 4

Por lo anterior el calendario de ejecución se modificaría, de modo que en 2009 se realizarían los estudios de ingeniería conceptual, básica y de detalle, en 2010 y 2011 se ejecutarían las obras y el equipamiento, en 2012 se validaría el proyecto, se iniciaría la producción de los lotes de prueba y arrancarían la producción industrial.

Con fecha 30 de marzo de 2009, mediante oficio CNPSS/DGF/356/09 el Director General del Financiamiento de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud, el Lic. Carlos García Nava, solicitó presentar ante el Comité Técnico del Fideicomiso la solicitud de cancelación del proyecto y presentar los requerimientos para el nuevo proyecto, para que el Comité Técnico lo analizara y en su caso aprobara el apoyo para el proyecto que se pretendía realizar (Anexo 5).

Con fechas 24 de julio y 9 de septiembre de 2009, mediante oficios DG/173/2009 y DG/212/2009 respectivamente, la Dirección General de Birmex envía al Director General del Financiamiento de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud, el estudio de costo beneficio del proyecto con la finalidad de que el recurso fuera reasignado al desarrollo del proyecto en la Planta Cuautitlán, con lo cual de manera informal comunican a Birmex que el apoyo quedaría cancelado.

### *5.3 Problemática presentada en la ejecución de los Convenios de Comercialización y de Transferencia de Tecnología con el Instituto de Inmunología de Zagreb (IIZ).*

Tanto Birmex como el IIZ presentaban una problemática para la ejecución de los Acuerdos de Comercialización y de Transferencia de Tecnología, lo que derivó en una serie de incumplimientos por ambas partes como a continuación se describe:

Como primer punto no se habían cumplido con lo estipulado en el Convenio de Comercialización, ya que Birmex dejó de importar vacuna doble y triple viral, ante una problemática de producción presentada por el IZZ, lo que a la larga derivó en un incumplimiento por ambas partes y como resultado el IZZ otorga un contrato de distribución a la empresa Globax, para que comercialice las vacunas doble y triple viral en América Latina.

En lo referente al Acuerdo de Transferencia de Tecnología, lo pactado respecto del pago de la capacitación, así como de las anualidades por parte de Birmex al IIZ, no se llevarían a cabo, ya que el IIZ no aceptó las deducciones de los

pagos correspondientes referente a la retención del 25% del Impuesto sobre la Renta, de acuerdo a lo establecido en el artículo 183 tercer párrafo de esa Ley, lo cual implicaba una falta al cumplimiento del Acuerdo originada por ambas partes.

Por otro lado en cuanto a la obtención de la entrega de las semillas contempladas en el Acuerdo, tampoco se llevaría a cabo tal entrega, ya que Birmex al no concluir satisfactoriamente con el proyecto de Modernización del I.N.H., no contaba con la infraestructura para poder conservar las semillas, corriendo el riesgo de que dicho material pudiera afectarse, y considerarse inservible en un periodo corto.

Ante tales hechos los fines de los Acuerdos tomaron un rumbo diferente al objetivo inicial lo que llevó a Birmex a realizar una serie de acciones como se describen en el punto 6.1

## **6. Solución de problemas.**

*6.1 Realización del proyecto en las instalaciones de la Planta Cuautitlán, para concretar el financiamiento de 210 millones de pesos al proyecto de doble y triple viral.*

Uno de los puntos importantes a considerar con la finalidad de poder solucionar la problemática que venía presentando la asignación real de los recursos por parte del Fideicomiso del Fondo de Protección para Gastos Catastróficos, para llevar a cabo el proyecto de doble y triple viral era la realización de este proyecto en el proyecto de construcción de la Planta Cuautitlán.

Durante 2007 Birmex elaboró su Plan de Mediano Plazo 2007-2012, el cual aprobado por su Consejo de Administración en la sesión ordinaria 2008, celebrada el 31 de marzo del 2008. En el Plan mencionado, la entidad establecía como una de sus estrategias relevantes el incremento de la capacidad de producción, a fin de contribuir de manera efectiva a los programas de salud de México.

En particular se estableció la necesidad de producir la vacuna contra influenza en México, a través de la construcción de una planta multipropósitos, que permitiría la producción secundaria de otras vacunas como Hepatitis y Neumococo, aprovechando así la capacidad de producción en los meses en que se produjera vacuna contra influenza. Para la construcción de esta planta se consideró la adquisición de una planta farmacéutica en Cuautitlán Izcalli, Estado de México, con la ventaja de que la planta adquirida tuviera capacidad para alojar otras instalaciones de Birmex.

Otro proyecto que quedó definido en el Plan de Mediano Plazo, fue el de la producción de las vacunas doble y triple viral (SR y SRP) y en virtud de que la planta Cuautitlán tenía el espacio para ello, se decidió que la producción de estas dos vacunas se realizaría en la ya citada planta, en lugar del Instituto Nacional de Higiene como se había propuesto inicialmente. Esta decisión permitiría avanzar en el proceso de concentración de la producción en Cuautitlán lo cual implicaría una reducción de costos para Birmex.

Para llevar a cabo este proyecto se decidió que debería realizarse con base en un Plan de Desarrollo de la Infraestructura de la Planta Cuautitlán y con la definición precisa de la filosofía de construcción de la planta, lo cual garantizaría el adecuado desarrollo de todos los proyectos considerados.

Para poder realizar los diferentes proyectos previstos en el Plan Maestro de Desarrollo de Infraestructura de Cuautitlán, la entidad realizó un estudio de costo beneficio de un proyecto integral que incluía diversa obras, entre las que se consideraba el laboratorio de SR –SRP y el de influenza, entre otros. Los recursos necesarios para desarrollar este proyecto estimaban una inversión de 2.191.7 millones de pesos, de los cuales aun se consideraba se contaría con el financiamiento de 210 millones de pesos por parte del Fideicomiso del Sistema de Producción en Salud. (Anexo 8)

De acuerdo a lo anterior expuesto el proyecto de doble y triple viral, seguía siendo necesario para fortalecer la producción de Birmex, sin embargo, su ejecución requería desde la realización de estudios de factibilidad, su aprobación en la cartera de inversión en el proyecto de la Planta Cuautitlán de acuerdo a los requerimientos de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, así como el desarrollo conceptual, básico y de detalle de ingeniería para la construcción de las obras y el equipamiento necesario en la Planta.

El calendario de ejecución se había modificado, de tal caso que para 2009 se pretendía realizar el desarrollo de la ingeniería conceptual, básica y de detalle; en 2010 y 2011 se ejecutarían las obras y el equipamiento y para 2012 la validación e inicio de la producción de los lotes de prueba, así como la obtención de permisos de funcionamiento y arranque de la producción industrial.

A la fecha el desarrollo del proyecto de la Planta Cuautitlán tiene un retraso significativo, por lo cual el desarrollo de doble y triple viral dejó de ser uno de los proyectos importantes para esta planta, ya que el origen y sustento de su construcción es la producción de vacuna contra influenza.

## *6.2 Decisión de dar por cancelado el proyecto de Producción de Vacuna Doble y Triple Viral.*

A finales de 2008, un año antes del vencimiento del contrato y ante la situación de que Birmex aún no había construido la planta para la manufactura de las vacunas, se iniciaron las negociaciones con el IIZ para extender la validez del contrato por 4 años más, para dar tiempo a que Birmex construyera su planta, los gastos originados por los representantes de Birmex en la renegociación de los Acuerdos ascendió a la cantidad de \$191 mil pesos.

Entre los puntos de negociación destacan (Anexo6):

- Ampliación de la vigencia
- Realización de pagos de capacitación y anualidades sin retención de impuestos
- La entrega de manera inmediata 3 ampollas de cada una de las semillas maestras por parte del IIZ
- Finiquitar contrato con Glovax.

Las negociaciones se prolongaron durante 2009, sin embargo no se llegó a un acuerdo definitivo porque el IIZ requirió otras condiciones que ponían en desventaja a la entidad, como el compromiso de una compra mínima anual.

Ante la falta de conformidad para aprobar un convenio definitivo, se firmó una Carta de Entendimiento prorrogando la vigencia de los Acuerdos de Representación Comercial y Asistencia Técnica, en tanto se concluían las negociaciones, la cual amparaba un periodo del 9 de noviembre al 15 de diciembre del 2009, al no concretarse las negociaciones el mencionado acuerdo termino su vigencia per se el 15 de diciembre de 2009.

Como resultado en 2010 se evaluó nuevamente las necesidades de concluir el proyecto de producir doble y triple viral, concluyendo que:

- No existen recursos para financiar el proyecto
- Su ejecución se convierte en un proyecto transexenal con el riesgo de que no se continúe
- Se tendría producción hasta el cuarto año después de iniciado el proyecto
- Existe el riesgo de que se introduzca al mercado la vacuna cuádruple viral antes se que se amortice la inversión y no se cuenta con tecnología para incorporar varicela.

Por lo anterior expuesto y después de analizar las implicaciones legales, técnicas y económicas, se determino que no era conveniente renovar el Acuerdo de Asistencia Técnica establecido entre Birmex y el Instituto de Inmunología de Zagreb.



**En consecuencia de lo anterior, el Consejo de Administración en su 2ª Sesión Ordinaria de 2010 (Anexo 7), tomó el siguiente acuerdo:**

**Con base en el artículo 58, fracción I y II de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales, el Consejo de Administración aprueba la cancelación del proyecto para producir las vacunas doble y triple viral con transferencia tecnológica y semillas provenientes del Instituto de Inmunología de Zagreb.**

## **7. Resultados y beneficios.**

### *7.1 Cancelación de convenios con el IIZ por conveniencia*

Después de una serie de eventos desde la firma del Acuerdo de Representación Comercial y de Transferencia de Tecnología con el IIZ en 2005, la capacitación realizada durante 2006, el fallido proyecto de Modernización del I.N.H en 2006-2007, los incumplimientos de ambas partes, con la falta de pago de las anualidades y la capacitación por parte de Birmex así como la firma de un contrato de distribución por parte del IIZ a Glovax. En 2008 Birmex realiza una vez más renegociaciones con el IIZ, con lo cual se pretendía reactivar lo establecido en los Acuerdos iniciales. En 2009 se firma una carta de extensión del Acuerdo hasta definir una modificación definitiva puesto que no se contaba con la infraestructura necesaria ni con los recursos financieros para tener certeza del horizonte del proyecto.

En 2010 Birmex realiza un análisis profundo de la pertinencia de continuar con la vigencia de los Acuerdos Comercial y de Transferencia de Tecnología con el IIZ, con lo cual pone en una mesa de discusión todos los aspectos de relevancia posibles en dos escenarios con la finalidad de definir la posibilidad de continuar o no los mencionados Acuerdos, tales supuestos comprendían los siguientes aspectos:

#### **De continuar con el Acuerdo**

##### **Técnico.-**

- Es la única oportunidad que tendríamos de conseguir las semillas maestras y tecnología para producir la doble y triple viral durante 15 años aproximadamente.

##### **Legal.-**

- Se cumplen las condiciones del contrato y Birmex no corre riesgo alguno de una posible demanda.
- Se mantiene la posibilidad de usar la Licencia de Producción que otorga el contrato.
- Si cumplidos 5 años, Birmex NO está en capacidad de producir la vacuna, se tendrá que volver a negociar la renovación del contrato.

**Económico.-**

- Birmex paga sus obligaciones (475,000USD) y ZAGREB otorga la semilla para producir en el futuro.

**Responsabilidad.-**

- Se está firmando un compromiso sin tener la certeza de la disponibilidad del recurso.
- Se están efectuando pagos por una licencia y unas semillas que no se tiene la seguridad que se vayan a utilizar.

**De No continuar con el Acuerdo**

**Técnico.-**

- Se perdería la única posibilidad viable de conseguir semillas y soporte técnico para producir doble y triple viral en Birmex.

**Legal.-**

- Se tiene el riesgo de que demanden el cumplimiento del contrato y con ello:
  - en el extremo, pagaremos 475,000USD mas gastos y no recibamos las semillas
  - La controversia se ventilaría en Nueva York.
  - Birmex tiene a su favor que ZAGREB incumplió la cláusula de exclusividad en 2007.

**Económico.-**

- Se podría negociar que Birmex pagara solamente la capacitación (175,000USD), no pagar las anualidades (300,000USD).

**Responsabilidad.-**

- Incurrir en gastos adicionales como consecuencia de la demanda

Una vez analizados estos escenarios las conclusiones finales que determinaron la conveniencia de no continuar con el Acuerdo fueron;

- No existen recursos para financiar el proyecto, en el mejor supuesto se tendrán los recursos hasta el 2013.
- Su ejecución se convierte en un proyecto transexenal, con el riesgo de que la nueva administración no continúe con el proyecto.
- Se tendría producción hasta el cuarto año después de iniciado el proyecto.



- Existe el riesgo de que se introduzca al mercado la vacuna cuádruple viral antes de que se amortice la inversión y no tenemos tecnología para incorporar la varicela.

Tales conclusiones representan un beneficio económico en ese momento para Birmex, ya que la desviación de recursos financieros para llevarlo a cabo, desatendería el proyecto prioritario que es el desarrollo de La Planta Multipropósitos Cuautitlan, así como los proyectos de producción que están ya en desarrollo y de los que hay un beneficio comercial y financiero para la entidad.

### *7.2 Desarrollo y resultados del proyecto de investigación*

Aun cuando en 2010 el Consejo de Administración de Birmex, decidió dar por concluido el desarrollo del proyecto de investigación, le pertinencia de continuarlo se justificaba en el avance significativo que con que se contaba en ese momento, detener su desarrollo significaba renunciar a la obtención de los beneficios que a continuación se detallan:

Como resultado del trabajo realizado se llegó a los siguientes resultados:

1. Se desarrollaron y estandarizaron los procesos de producción de los componentes monovalentes de las vacunas doble y triple virales a nivel experimental.
2. Se establecieron las condiciones óptimas para la producción de graneles experimentales de vacuna anti rubéola.
3. Se desarrollaron las etapas para la obtención de vacuna experimental anti parotiditis.
4. Se optimizaron las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti sarampión.
5. Se estandarizaron las condiciones para la formulación y liofilización de las vacunas monovalentes, doble y triple virales, utilizando dos estabilizadores.
6. Se determinó la estabilidad de los graneles liofilizados.
7. Los graneles producidos cumplieron satisfactoriamente las pruebas de control de calidad.

De igual forma se generaron las siguientes perspectivas;

Escalamiento:

- Las metodologías estandarizadas, tanto para la producción como para el control de calidad de las vacunas monovalentes, pueden escalar a producción, ya sea a nivel piloto o industrial.
- Con las metodologías estandarizadas se podrá hacer la formulación de vacunas doble y triple virales para su evaluación.

#### Patentes y Propiedad Intelectual:

- Metodología para la producción de las vacunas doble y triple viral.
- Fórmula y proceso de formulación del estabilizador INV.

#### Otras.

- Transferencia tecnológica a una institución pública o privada de las metodologías para la producción de vacunas doble y triple virales.
- Genotipificación de las cepas virales utilizadas (sarampión, rubéola y parotiditis).

Cabe señalar que los laboratorios transnacionales aplican hasta el 17% de sus ventas en investigación y desarrollo, en tanto 19 Proyecto para la Producción de Vacunas Doble y Triple Viral BIRMEX canaliza poco más del 1% a este concepto, lo cual resulta insuficiente para las necesidades de la institución.

#### Productos Obtenidos:

##### Participación en reuniones científicas:

1. Congreso Nacional de Virología. Tuxtla, México. 2011. Presentación de cartel.
2. XXXIV Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. Guadalajara. México. 2009. Presentación de cartel.
3. XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. León, México. 2008. Presentación de cartel.
4. Premio BIRMEX 2007. Primer lugar. Proyecto de Producción de Vacuna Antiparotiditis.
5. Premio BIRMEX 2007. Primer lugar. Producción de virus vacunales en microacarreadores.
6. Premio BIRMEX 2007. Reconocimiento de participación.
7. Avances en el Proyecto Rubéola, INV, Programa de Capacitación Interna, 2007.
8. Congreso Nacional de Virología, Ponente. Querétaro México. 2006.
9. Premio BIRMEX 2003. Primer lugar. Protocolo de Producción de Vacuna Anti rubéola en Botellas Roladas.
10. Premio BIRMEX 2002. Primer lugar. Proyecto de Producción de Vacuna Anti rubéola.

##### Recursos Humanos desarrollados:

1. Tesis de Licenciatura 3 (1 concluida, 2 en proceso).
2. Servicio Social 5 (concluidos).

##### Artículos.

1. Estado actual de las vacunas doble y triple virales.(En escritura)

#### Capacitación.

1. Curso de Biología Molecular. UANL, Monterrey, México. 2010.
2. Curso de Buenas prácticas de liofilización. DF. México. 2010.
3. Curso de liofilización. California, EU. 2009.
4. 1<sup>er</sup> Simposio de Bioseguridad y Biocustodia. Asociación Mexicana de Bioseguridad. Asistente. México D.F. 2009.
5. IV Seminario de Conservación e Cepas y Colecciones de Microorganismos, México DF. 2007.
6. Bioprocesos con Microorganismos Recombinantes, Cuernavaca, México, 2007.
7. Capacitación en la producción de la vacuna de Rubéola y Parotiditis. Instituto de Inmunología, Zagreb, Croacia. Abril-Junio 2006.
8. Convención Nacional de Liofilización, México, 2005.
9. Formación de Instructores en Buenas Prácticas de Fabricación, México DF, 2005.
10. Drug Stability and Shelf Life, Florida, EU, 2005.
11. World Vaccine Congress, Asistente, Montreal, Canada, 2004.
12. Viral Vaccine Conference, Asistente, Edimburgo, Reino Unido, 2003.

#### Procedimientos Normalizados.

1. PNOPV251. Vestido con la Indumentaria asignada para el ingreso en Área Limpia.
2. PNOPV265. Procedimiento para el uso del microscopio invertido NIKON Eclipse TE 2000-U
3. PNOPV268. Procedimiento para contención de material peligroso.
4. PNOPV271. Cambio de filtro de flujo laminar clave V-IV-FLV-02.
5. PNOPV 279. Limpieza y Operación de la Campana de Flujo Laminar Código V-IV-EFL-02
6. PNOPV280. Sanitización y Operación del Gabinete de Flujo Laminar clave V- IV-EFL-03

#### Instructivos de Trabajo.

1. ITEPV205. Manejo de las incubadoras con inyección de CO<sub>2</sub> de la Gerencia de Investigación y Desarrollo del INV
2. ITEPV206. Analizador de Bióxido de Carbono
3. ITEPV216. Manejo de Bitácoras

#### Protocolos.

- Los protocolos desarrollados en las diferentes etapas del proyecto de producción de graneles experimentales se encuentran listados en el anexo 1 del informe final del cierre del proyecto.

#### Informes.

- Los informes de resultados de cada granel experimental realizado con los virus de rubéola, sarampión y parotiditis se enlistados en el anexo 2 del informe final del cierre del proyecto (incisos a y b).

**Material Biológico.**

- Los abastos celulares realizados por el proyecto se encuentran listados en el anexo 3 del informe final del cierre del proyecto.
- Los productos biológicos generados en las etapas de graneles experimentales y de los liofilizados monovalentes, se encuentran enlistados en el anexo 4 del informe final del cierre del proyecto.


**Bitácoras.**

- Se presenta una relación de las bitácoras del proyecto en el anexo 5 del informe final del cierre del proyecto.



## **Anexos**

Adjunto a este documento, encontrará el Anexo 1, los Anexos 2 al 8 se encuentran en archivos adjuntos formato PDF, ya que algunos de los documentos contienen imágenes que exceden la medida límite requerida para su envío.

	<b>INFORMACIÓN RESERVADA</b>
Fecha	20 de junio de 2012
Unidad Administrativa	Instituto Nacional de Virología / Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales
Reservada (páginas)	T O D A S
Partes o secciones reservadas (párrafos)	T O D O S
Periodo de reserva	6 años
Fundamento legal	Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública
Fecha de desclasificación	20 de junio de 2018

Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales  
Instituto Nacional de Virología  
Dirección General Adjunta de Operaciones

## **Informe Final**

GIDVV-Rubéola-08/12

# **PROYECTO DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS DOBLE Y TRIPLE VIRALES (SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS)**

Junio 20, 2012.



## RESUMEN EJECUTIVO

La Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales de BIRMEX inició en 1998 un proyecto de desarrollo y estandarización del proceso de producción de las vacunas doble y triple virales. En 2005, BIRMEX firmó un acuerdo comercial con el Instituto de Inmunología de Zagreb para la comercialización, asistencia técnica y transferencia tecnológica para la producción de dichas vacunas.

Durante el desarrollo del proyecto, se estandarizaron las siguientes metodologías a nivel experimental: Obtención de abastos virales y de graneles experimentales; formulación de vacunas monovalentes con los estabilizadores INV y Zagreb; liofilización de vacunas formuladas; desarrollo de pruebas de degradación acelerada, estabilidad longitudinal y control de calidad.

En el 2010, el Consejo de Administración de BIRMEX decidió cancelar el proyecto debido a la falta de las semillas virales y la planta de producción necesarias para concluir el mismo. En febrero de 2012, la Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales recibió la instrucción de llevar a cabo el cierre del proyecto, y se procedió a integrar este informe final.

Las metodologías estandarizadas durante la etapa experimental permitirán el escalamiento a nivel piloto e industrial para la producción de vacunas doble y triple virales.

## CONTENIDO

	<b>Descripción</b>	<b>Pág.</b>
Resumen ejecutivo .....		2
Antecedentes .....		4
Objetivos .....		8
	Esquema general .....	9
Metodologías	Producción de graneles no liofilizados .....	10
	Producción de liofilizados .....	10
Cronograma general de desarrollo del proyecto .....		11
Principales Resultados .....		12
Condiciones de producción establecidas .....		13
Conclusiones .....		15
Perspectivas .....		16
Productos obtenidos .....		17
Bibliografía .....		19
Personal involucrado .....		19
Anexo 1. Relación de protocolos .....		21
Anexo 2. Relación de informes .....		23
Anexo 3. Relación de abastos celulares .....		43
Anexo 4. Relación de productos biológicos almacenados a -70°C. Etapa de graneles experimentales y liofilizados de vacunas monovalentes .....		45
Anexo 5. Relación de bitácoras .....		52
Anexo 6. Documentación .....		53



## ANTECEDENTES

La prevención del sarampión, la rubéola (especialmente el síndrome de rubéola congénita (SRC)) y la parotiditis se hace por medio de la aplicación de las vacunas doble (sarampión – rubéola, SR) y triple (sarampión – rubéola – parotiditis, SRP) virales.

La vacuna SR es una suspensión liofilizada de una combinación de virus atenuados de rubéola y sarampión; a la vacuna SR, se le adiciona el virus de parotiditis atenuado, para obtener así la vacuna triple viral (SRP). Las cepas utilizadas mundialmente para su producción están señaladas en la tabla 1.

**Tabla 1.** Cepas autorizadas para la producción de las vacunas doble y triple viral<sup>1</sup>.

<b>VIRUS</b>	<b>CEPAS</b>
Sarampión	Edmonston Zagreb. Schwarz. Moraten. CAM 70. AIKC. AIKC-HDC/TD97–Tanabe. Leningrado16. Shanghái 191.
Rubéola	RA27/3. Matsuba. Takahashi. Matsuura. TO-336.
Parotiditis	Jeryl Lynn. Urabe. AM9. Rit 4385. Leningrado Zagreb. Hoshino, BBM-18. Leningrado – 3. Miyahara. Torii. NK-M46, S-12. Pavivac. Sofia-6.

Cada dosis debe contener<sup>2, 3</sup>:

- Virus atenuados de sarampión, de las cepas Edmonston-Zagreb (cultivado en células diploides humanas), o cepa Edmonston-Enders, o cepa Schwarz (cultivados en fibroblastos de embrión de pollo); no menos de 3.0 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> y no más 4.5 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>;
- Virus atenuados de rubéola cepa Wistar RA 27/3 cultivados en células diploides humanas MRC-5 o WI-38; no menos de 3.0 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>;
- Virus atenuados de la parotiditis cultivados en huevo embrionario de gallina o en células diploides, de las cepas Rubini, o cepa Leningrad-Zagreb, o cepa Jeryl Lynn, o cepa Urabe AM-9, RIT 4385; no menos de 3.7 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> a excepción de la cepa Jeryl Lynn que debe contener no menos de 4.3 log<sub>10</sub>DICC<sub>50</sub>.

La estabilidad de esta vacuna varía dependiendo de la temperatura a la que se conserve: a 4°C es de 2 años; entre 22°C y 25°C es de 1 mes; y a 37°C es de 1 semana. Una vez reconstituida, se recomienda utilizar el biológico en las siguientes 6 hrs., siempre y cuando se conserve a 4°C. La dosis es de 0.5 mL por vía subcutánea en la región anterolateral del muslo o parte superior del brazo<sup>3</sup>.

#### *Vacunación contra sarampión, rubéola y parotiditis en México*

En México, durante la década de 1950 el sarampión se encontraba dentro de las principales causas generales de morbi – mortalidad, con un promedio anual de 35,000 casos. A finales de la década de 1960 se comenzó la producción en el Instituto Nacional de Virología (INV), perteneciente entonces a la Gerencia General de Biológicos y Reactivos de la Secretaría de Salud, de la vacuna monovalente contra sarampión. Inicialmente mediante la propagación de la cepa viral Schwarz en fibroblastos de embrión de pollo; en 1970 se cambió a la cepa Edmonston Zagreb propagada en células MRC5 de fibroblastos de pulmón humano, teniendo una producción anual de 8 a 12 millones de dosis.

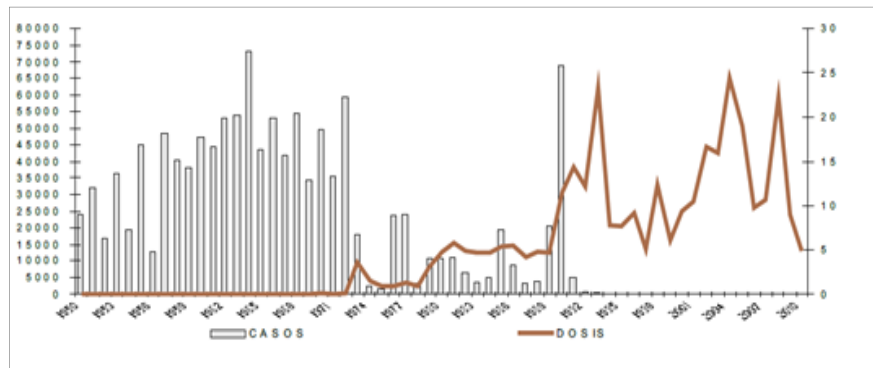
En 1973 se inició el Programa Nacional de Inmunizaciones en México, en el cual se incluyó la aplicación de una dosis de vacuna contra sarampión. En 1990, luego de dos importantes brotes se incorporó la revacunación a los 6 años de edad. En 1991 se creó el Programa de Vacunación Universal<sup>4</sup>, incluyendo la aplicación universal de la vacuna triple viral a la población infantil en 1998<sup>5</sup>, con la finalidad de continuar con la eliminación del sarampión y, además, controlar los casos de síndrome de rubéola congénita (SRC) y parotiditis<sup>5</sup>. Ese mismo año se dejó de producir en el INV la vacuna monovalente contra sarampión. En el año 2000 se inicia la vacunación masiva en adolescentes y adultos con la vacuna SR y al siguiente año, se inicia la vacunación rutinaria en individuos de 12 a 39 años, haciendo énfasis en mujeres de edad fértil.

Actualmente la vacuna triple viral es aplicada a los infantes de un año de edad, con un refuerzo a los 6 años; y la vacuna doble viral es aplicada en dosis única a

grupos de edad y de riesgo: a partir del primer año bajo condiciones particulares de riesgo de epidemias; o durante epidemias a mujeres en edad fértil no embarazadas y mujeres en posparto inmediato, trabajadores de la salud, estudiantes de enseñanza media y superior, empleados del ejército y la armada, prestadores de servicios turísticos y seropositivos al VIH que aún no desarrollan el cuadro clínico del SIDA<sup>3</sup>.

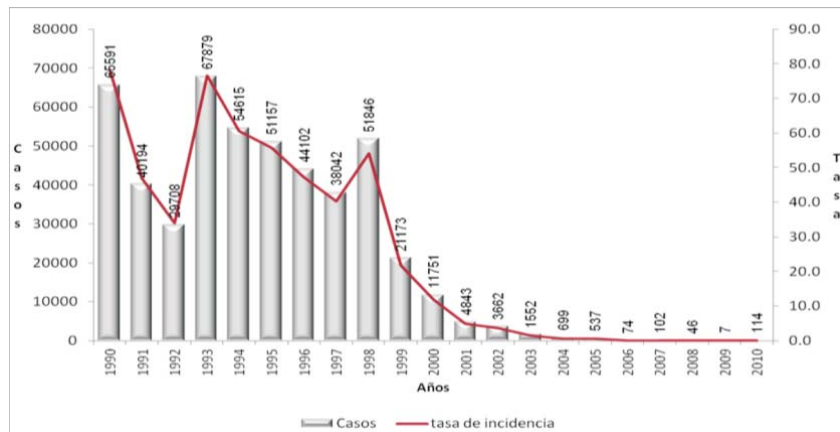
Los datos epidemiológicos nacionales muestran que a partir de la introducción de estas vacunas en el esquema nacional de inmunización, se logró el control del sarampión, la rubéola y la parotiditis (Gráficas 1, 2 y 3).

**Gráfica 1.** Distribución del sarampión en México de 1990 a 2010 y dosis de vacuna aplicada<sup>6</sup>.

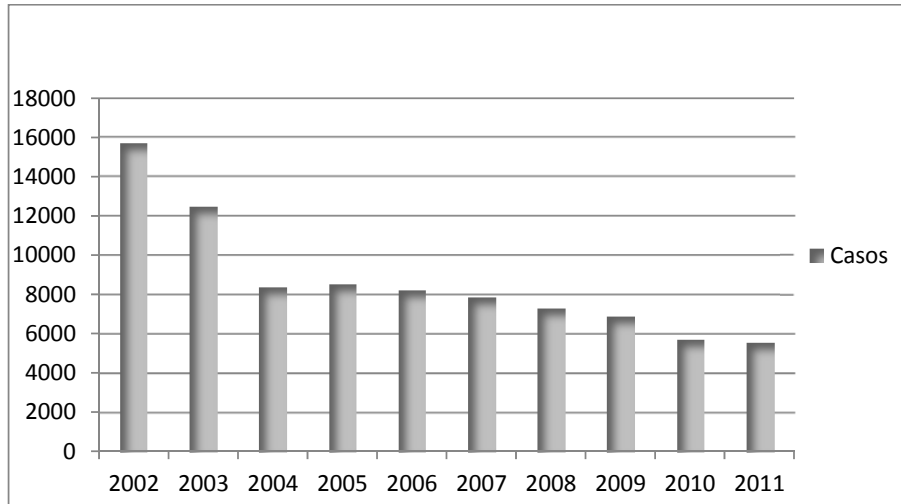


Nota: En el 2011 se reportaron 3 casos importados de sarampión en el país.

**Gráfica 2.** Casos e incidencia de rubéola en México 1990 – 2010<sup>6</sup>.

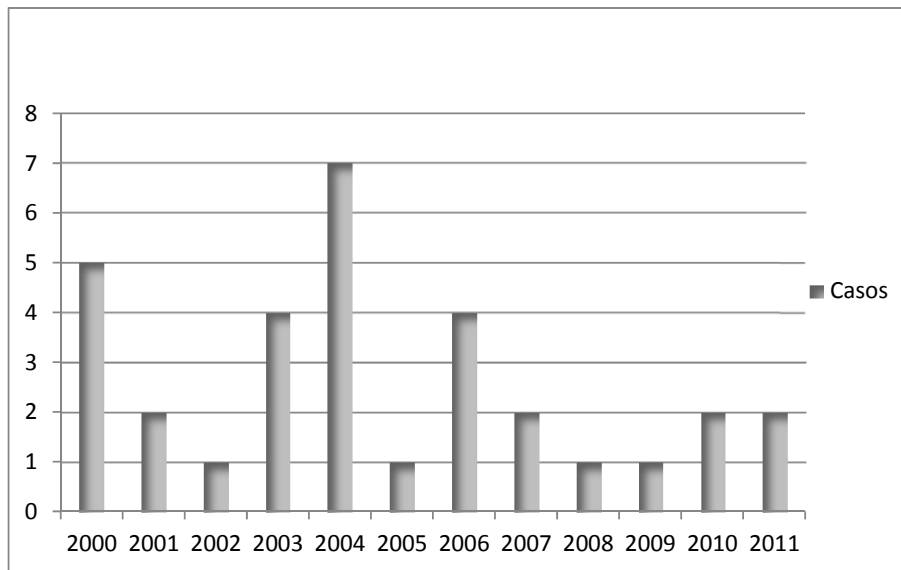


**Gráfica 3.** Casos de parotiditis en México 2002 – 2011<sup>6</sup>.



En cuanto al síndrome de rubéola congénita, se han reportado en total 32 casos en los últimos 11 años (máx. 7 en 2004, min. 1 en 2002, 2005, 2008 y 2009) (Gráfica 4). En los últimos 5 no se han reportado más de 2 casos por año.

**Gráfica 4.** Casos de síndrome de rubéola congénita reportados en México 2000 – 2011<sup>6,7</sup>.



La demanda nacional anual de la vacuna triple viral es de aproximadamente 1.5 millones de dosis. Todas las vacunas doble y triple virales que se aplican en el

país provienen de laboratorios extranjeros. Por lo anterior, y con la finalidad de apoyar el Programa Nacional de Vacunación, BIRMEX inició en 1999 un proyecto de investigación y desarrollo de la plataforma de producción de la vacunas anti rubéola en células MRC-5 con la cepa RA27/3 y de parotiditis en fibroblastos de embrión de pollo utilizando la cepa AM-9; a partir de 2005 se comenzó a trabajar con la cepa L-Zagreb obtenida de una vacuna comercial; en el 2005 se firmó un convenio con el Instituto de Inmunología de Zagreb para la obtención de las semillas virales correspondientes que inició con un programa de capacitación; en el 2010 el convenio fue cancelado. En el presente informe se muestran los resultados de los trabajos de estandarización de la producción a nivel experimental de las vacunas monovalentes contra sarampión, rubéola y parotiditis.

#### **OBJETIVO GENERAL:**

Desarrollar y estandarizar el proceso de producción de las vacunas doble y triple virales.

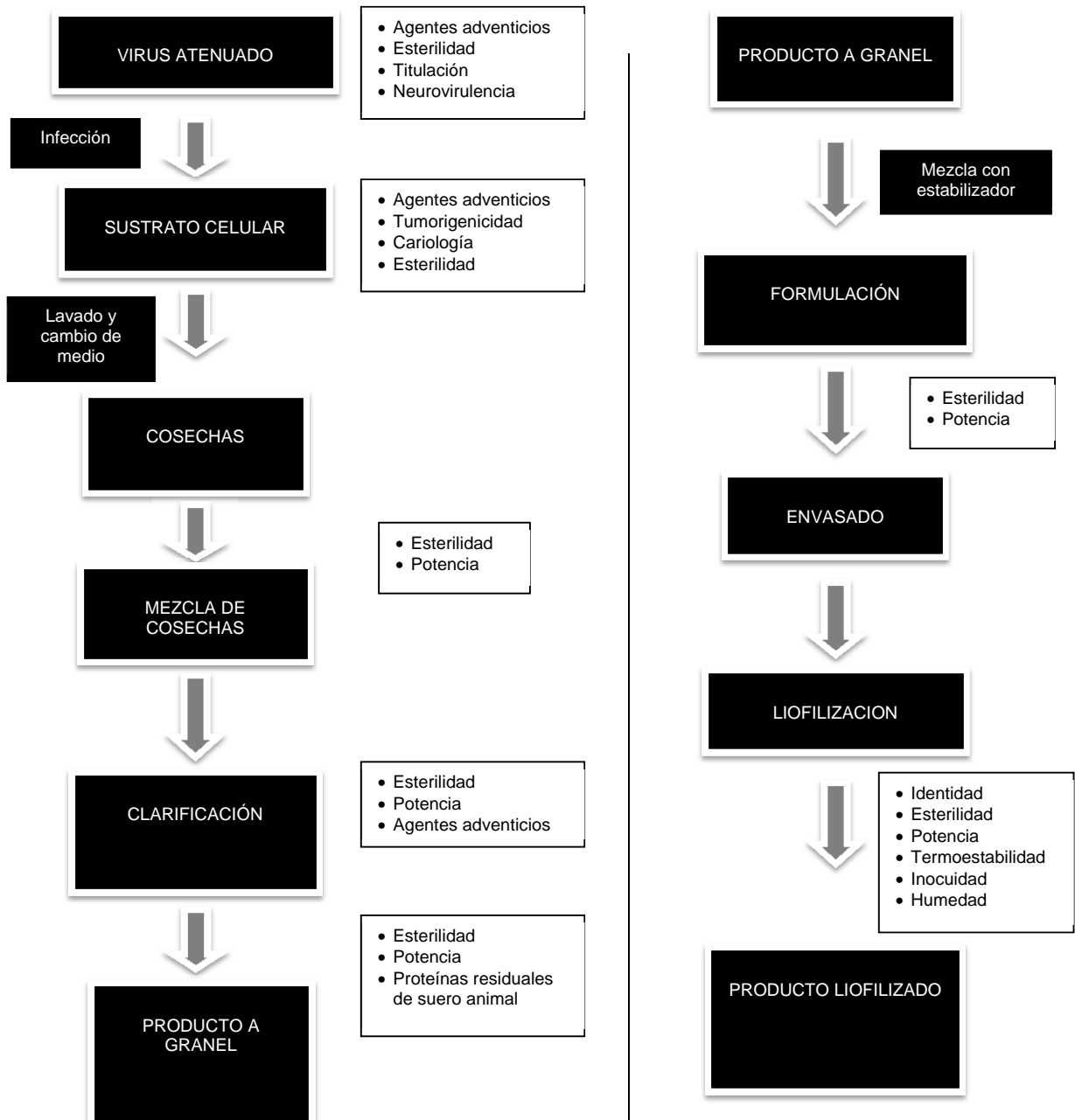
#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

7. Establecer las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti rubéola cepa RA 27/3 utilizando cultivo de células MRC-5.
8. Desarrollar las etapas para la obtención de vacuna experimental a granel clarificada anti parotiditis cepa L-Zagreb utilizando cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo.
9. Optimizar las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti sarampión cepa Edmonston Zagreb.
10. Estandarizar las condiciones para la formulación y liofilización de las vacunas monovalentes, doble (Sarampión – Rubéola) y triple (Sarampión – Rubéola – Parotiditis) virales, utilizando dos estabilizadores (estabilizador Instituto Nacional de Virología (INV) y estabilizador Zagreb).
11. Realizar estudios de degradación acelerada y pruebas de estabilidad longitudinal de los graneles liofilizados.
12. Realizar pruebas de control de calidad durante todas las etapas.

## METODOLOGÍAS:

La producción de los graneles experimentales de los productos monovalentes de las vacunas doble y triple viral se realizó siguiendo el esquema general de trabajo representado en la figura 1, las pruebas de control de calidad se mencionan en los recuadros blancos.

**Figura 1.** Diagrama de producción de graneles experimentales.



1. Descongelación. Descongelar células diploides humanas para producir graneles experimentales de vacuna anti rubéola o anti sarampión; en el caso de la vacuna anti parotiditis producir cultivos primarios de fibroblastos de embrión de pollo.
2. Propagación. Subcultivar las células hasta obtener el número deseado de cultivos confluentes en botellas de 175 cm<sup>2</sup> y/o rolada de 490 cm<sup>2</sup> con medio Eagle Diploide o medio 199 adicionado de suero fetal bovino.
3. Infección. Infeccionar las células diploides con los virus atenuados de rubéola o sarampión con una multiplicidad de infección de 0.05 y 0.1, respectivamente; los fibroblastos de embrión de pollo infectarlos con el virus de parotiditis con una MOI de 0.01. Utilizar medios adicionados de suero fetal bovino.
4. Lavado y cambio de medio (LCM). Remover de los cultivos celulares los residuos de suero a las 24 hrs, de haber infectado el tejido en el caso del virus de parotiditis, y a los 2 y 3 días para los virus de sarampión y rubéola, respectivamente.
5. Cosecha. A las 24 horas, realizar de 10 a 12 cosechas para el virus de rubéola y 6 para el virus de sarampión, removiendo el medio de cultivo cada 12 horas. Para el virus de parotiditis efectuar un total de 3 cosechas cada 24 hrs. A las 72 hrs de haber realizado el LCM. Adicionar a cada cosecha estabilizador INV o EZI al 20%.
6. Clarificación. Eliminar los detritos celulares filtrando las cosechas a través de un poro de 0.22 micras con membranas de PVDF para el virus de rubéola y de nitrocelulosa con un poro de 0.6 micras para el virus de sarampión. En el caso del virus de parotiditis clarificar por centrifugación.

#### **Producción de liofilizados:**

1. Descongelar los graneles experimentales correspondientes a cada virus.
2. Formular para obtener las concentraciones adecuadas de la vacuna monovalente. Tabla 2.

**Tabla 2.** Títulos virales para la liofilización de las vacunas monovalentes.

<b>Componente</b>	<b>Título DICC<sub>50</sub>/0.5 mL dilución</b>
Rubeola	3.7
Sarampión	4.0
Parotiditis	4.3

3. Adicionar el estabilizador correspondiente (INV o Zagreb) en relación 1:2.
4. Identificar y envasar 2 mL en frascos viales ámbar, estériles de 5 mL.
5. Tapar a media carrera cada frasco.
6. Colocar aproximadamente 250 viales en cada una de 15 charolas de liofilización.
7. Cargar la liofilizadora SMH200 a temperatura ambiente.
8. Liofilizar de acuerdo al ciclo indicado en las Condiciones de Producción Establecidas (Pág. 17).

## CRONOGRAMA GENERAL DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

En la Figura 2 se muestra el cronograma del proyecto, destacando que la obtención de graneles experimentales y liofilización pudieron optimizarse contando oportunamente con la información y recursos necesarios (semillas virales, equipos e insumos).

**Figura 2.** Cronograma de trabajo.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Obtención de abasto viral.	■	■				■			■		■		■	■	
Obtención de graneles experimentales.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Optimización y solicitud de semillas virales. (Capacitación y convenio Instituto de Inmunología de Zagreb)									■	■	■	■			
Liofilización de vacuna monovalente.								■	■	■	■	■	■	■	
Pruebas de degradación acelerada (vacuna monovalente).													■	■	
Pruebas de estabilidad longitudinal (vacuna monovalente).													■	■	
Pruebas de control de calidad (esterilidad, potencia, humedad, entre otras).	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Documentación.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cierre del proyecto (oficio GIDVV/027/2012).															■



## PRINCIPALES RESULTADOS

Con las metodologías realizadas se estandarizó la producción de graneles experimentales de rubéola y parotiditis en botella rolada de 490 cm<sup>2</sup>, teniendo una proyección teórica de 1,000,000 y de 1,625,106 de dosis por lote de producción de vacuna contra rubéola y parotiditis, respectivamente.

En el caso de la producción de vacuna contra sarampión, se optimizaron los procesos de:

1. Cosecha, reduciendo el tiempo de las mismas, y aumentando el volumen de producción al doble.
2. Clarificación, cambiando el proceso de centrifugación por uno de filtración.

En cuanto al proceso de liofilización se comprobó que el estabilizador INV es apropiado para la liofilización de los virus de sarampión, rubéola y parotiditis (con pérdidas en el título viral menores a 0.2 log<sub>10</sub> para los virus de rubéola y sarampión, y de 0.6 log<sub>10</sub> para el virus de parotiditis).

Los resultados en la prueba de degradación acelerada son aceptables para los virus de sarampión y rubéola, presentándose una pérdida del título viral de 0.1 y 0.6 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>, respectivamente; en el caso del virus de parotiditis se determinó una pérdida de 1.03 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>. Es necesario realizar pruebas adicionales en equipos que brinden mayor reproducibilidad en el proceso de liofilización.

Cuando se utilizó el estabilizador Zagreb se determinó una pérdida máxima de 0.5 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>.

Para el caso de la prueba de estabilidad longitudinal se determinó hasta este momento, una pérdida en los títulos virales de 0.33 y 0.31 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> a los 12 meses para los virus de rubéola y parotiditis, y sin pérdida para el virus de sarampión a los 10 meses con estabilizador INV. Estos resultados permiten la producción a mayor escala de las vacunas doble y triple virales.

Para el caso del estabilizador de Zagreb, la pérdida en título mayor se determinó para el virus de sarampión a los 10 meses, con un valor de 0.63 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub>.

Se continuó con la recolección de muestras para la determinación de la estabilidad longitudinal contando actualmente con las correspondientes a 24 meses a 4°C y las de 10 meses a -70°C

## CONDICIONES DE PRODUCCIÓN ESTABLECIDAS

Etapa	Vacuna anti rubéola	Vacuna anti sarampión	Vacuna anti parotiditis
Sustrato celular.	MRC 5 G26 o menor.	MRC 5 G26 o menor.	Fibroblastos de Embrión de Pollo
Descongelación y subcultivo celular.	Descongelar en botellas de 80 cm <sup>2</sup> con 25,000 cel/cm <sup>2</sup> . Subcultivar en botella de 175 cm <sup>2</sup> . En la G 34 pasar a botella roller de 490 cm <sup>2</sup> . En todos los pasos utilizar medio DMEM al 10% de suero fetal bovino. Mantener a 36°C +/- 1°C hasta obtener cultivos confluentes.	Descongelar en botellas de 80 cm <sup>2</sup> con 25,000 cel/cm <sup>2</sup> . Subcultivar en botella de 175 cm <sup>2</sup> . En todos los pasos utilizar medio Eagle Diploide al 10% de suero fetal bovino. Mantener a 36°C +/- 1°C hasta obtener cultivos confluentes*.	No aplica.
Producción de FEP's.	No aplica.	No aplica.	<b>Obtención de FEP</b> Utilizar embriones de pollo de 11 días de incubación. Obtener los fibroblastos utilizando tripsina en PBS "A"* al 0.1% <b>Cultivo primario</b> Medio de crecimiento medio 199 al 5% de suero fetal bovino (SFB) y 0.11% de bicarbonato de sodio. Inoculo celular de 1x10 <sup>5</sup> células/cm <sup>2</sup> Incubar los cultivos a 37°C hasta 90-100% de confluencia (aprox. 4 días).
Cepa del virus atenuado.	RA27/3 (proveniente de una vacuna comercial).	Edmonston Zagreb (perteneciente al INV).	L-Zagreb (obtenida de una muestra liofilizada que en los laboratorios nacionales utilizaban como referencia).
Infección.	Cultivos confluentes en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> . MOI de 0.05. Adicionar 100 mL/cultivo de medio Eagle Diploide al 7% de Suero Fetal Bovino y 0.11% de bicarbonato de sodio. Incubar por 72 hrs a 32°C +/- 1°C a 1 rpm/min.	Simultánea.* MOI 0.1. Adicionar 100 mL/cultivo de Medio Eagle Diploide al 10% de suero fetal bovino. Incubar 48 hrs a 35 °C +/- 1°C.	Cultivos 90-100% confluentes rolados. MOI de 0.01. Medio de infección medio 199 al 2% de suero fetal bovino (SFB) y 0.11% de bicarbonato de sodio. Incubar durante 24 horas a 32°C +/-1°C a 1 rpm/min.

\*Composición del PBS "A": NaCl= 8 G/L; KCl= 0.2 G/L; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2(H<sub>2</sub>O)= 1.44 G/L; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>= 0.2 G/L.

### CONDICIONES DE PRODUCCIÓN ESTABLECIDAS (Continúa).

Etapa		Vacuna anti rubéola	Vacuna anti sarampión	Vacuna anti parotiditis
Lavado y cambio de medio.		Realizar 3 lavados con 50 mL cada uno con medio Eagle Diploide al 0.11% de bicarbonato, posteriormente adicionar 100 mL de medio Eagle diploide al 0.11% de bicarbonato de sodio. Incubar 12 hrs. a 32°C +/- 1°C a 1 rpm/min.	A los 2 días posteriores a la infección realizar 2 lavados con medio 199 al 0.11% de bicarbonato, posteriormente adicionar 100 mL de medio 199 al 0.11% de bicarbonato.* Incubar 12 hrs. a 35°C +/- 1°C.	Realizar 3 lavados con 50 ml (por lavado) de PBS. Adicionar 100 ml de medio MEM-Hank's sin SFB y 0.033% de bicarbonato de sodio. Incubar por 72 horas a 32°C +/-1°C a 1 rpm/min.
Cosecha.		Cosechar cada 12 hrs. hasta obtener un mínimo de 10 cosechas. Adicionar 100 mL del medio Eagle diploide al 0.11% de bicarbonato de sodio en cada ocasión.	Cosechar cada 12 hrs. hasta que se agote la monocapa celular (de 4 a 6 cosechas). Adicionar 100 mL de M199 al 0.11% de bicarbonato de sodio en cada ocasión.	Realizar 3 cosechas con intervalos de 24 horas. Entre cada cosecha adicionar a las botellas 100 ml de MEM-Hank's sin SFB y 0.033% de bicarbonato de sodio.
Clarificación.		Filtración con membrana de PVDF con poro de 0.22 micras.	Filtración con membrana de nitrocelulosa con poro de 0.60 micras.	Clarificar el mismo día de la cosecha por centrifugación a 3500 rpm/10min/5°C.
Almacenamiento de cosecha en granel		Adicionar a las cosechas clarificadas estabilizador INV al 20%. Almacenar a -70°C +/- 10°C hasta su uso.	Adicionar a las cosechas clarificadas estabilizador INV al 20%. Almacenar a -70°C +/- 10°C hasta su uso.	Adicionar estabilizador GSF en relación 1:20 a la cosecha clarificada y guardar a -70°C.
Formulación para liofilizar	Concent. Viral	4.0 Log DICC <sub>50</sub> / 0.5 mL	4.0 Log DICC <sub>50</sub> / 0.5 mL	5.2 Log DICC <sub>50</sub> / 0.5ml.
	Estabilizador INV	20%	20%	20 %

### CONDICIONES DE PRODUCCIÓN ESTABLECIDAS (Continúa).

Etapa	Vacuna anti rubéola	Vacuna anti sarampión	Vacuna anti parotiditis
Liofilización.	<b>Etapa del ciclo</b>		<b>Receta programada manualmente</b>
	Carga	Temperatura ambiente	
	Congelación	-49° C / 3 hrs.	
	Secado primario	-49 a -20 °C / 17 hrs. 0 ° C/ 8 hrs. Entre 80 a 150 microbares.	
	Secado secundario	0 a 28° C/22 hrs. Vacío máximo.	

### CONCLUSIONES

8. Se desarrollaron y estandarizaron los procesos de producción de los componentes monovalentes de las vacunas doble y triple virales a nivel experimental.
9. Se establecieron las condiciones óptimas para la producción de graneles experimentales de vacuna anti rubéola.
10. Se desarrollaron las etapas para la obtención de vacuna experimental anti parotiditis.
11. Se optimizaron las condiciones para la producción de graneles experimentales clarificados de vacuna anti sarampión.
12. Se estandarizaron las condiciones para la formulación y liofilización de las vacunas monovalentes, doble y triple virales, utilizando dos estabilizadores.
13. Se determinó la estabilidad de los graneles liofilizados.
14. Los graneles producidos cumplieron satisfactoriamente las pruebas de control de calidad.

## **PERSPECTIVAS**

### **Escalamiento:**

- Las metodologías estandarizadas, tanto para la producción como para el control de calidad de las vacunas monovalentes, pueden escalar a producción, ya sea a nivel piloto o industrial.
- Con las metodologías estandarizadas se podrá hacer la formulación de vacunas doble y triple virales para su evaluación.

### **Patentes y Propiedad Intelectual:**

- Metodología para la producción de las vacunas doble y triple viral.
- Fórmula y proceso de formulación del estabilizador INV.

### **Otras.**

- Transferencia tecnológica a una institución pública o privada de las metodologías para la producción de vacunas doble y triple virales.
- Genotipificación de las cepas virales utilizadas (sarampión, rubéola y parotiditis).

## **PRODUCTOS OBTENIDOS**

### **Participación en reuniones científicas:**

11. Congreso Nacional de Virología. Tuxtla, México. 2011. Presentación de cartel.
12. XXXIV Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. Guadalajara. México. 2009. Presentación de cartel.
13. XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. León, México. 2008. Presentación de cartel.
14. Premio BIRMEX 2007. Primer lugar. Proyecto de Producción de Vacuna Antiparotiditis.
15. Premio BIRMEX 2007. Primer lugar. Producción de virus vacunales en microacarreadores.
16. Premio BIRMEX 2007. Reconocimiento de participación.
17. Avances en el Proyecto Rubéola, INV, Programa de Capacitación Interna, 2007.
18. Congreso Nacional de Virología, Ponente. Querétaro México. 2006.
19. Premio BIRMEX 2003. Primer lugar. Protocolo de Producción de Vacuna Anti rubéola en Botellas Roladas.
20. Premio BIRMEX 2002. Primer lugar. Proyecto de Producción de Vacuna Anti rubéola.

### **Recursos Humanos:**

3. Tesis de Licenciatura 3 (1 concluida, 2 en proceso).
4. Servicio Social 5 (concluidos).

### **Artículos.**

2. Estado actual de las vacunas doble y triple virales. (En escritura)

### **Capacitación.**

13. Curso de Biología Molecular. UANL, Monterrey, México. 2010.
14. Curso de Buenas prácticas de liofilización. DF. México. 2010.
15. Curso de liofilización. California, EU. 2009.
16. 1<sup>er</sup> Simposio de Bioseguridad y Biocustodia. Asociación Mexicana de Bioseguridad. Asistente. México D.F. 2009.
17. IV Seminario de Conservación e Cepas y Colecciones de Microorganismos, México DF. 2007.
18. Bioprocesos con Microorganismos Recombinantes, Cuernavaca, México, 2007.
19. Capacitación en la producción de la vacuna de Rubéola y Parotiditis. Instituto de Inmunología, Zagreb, Croacia. Abril-Junio 2006.
20. Convención Nacional de Liofilización, México, 2005.

21. Formación de Instructores en Buenas Prácticas de Fabricación, México DF, 2005.
22. Drug Stability and Shelf Life, Florida, EU, 2005.
23. World Vaccine Congress, Asistente, Montreal, Canada, 2004.
24. Viral Vaccine Conference, Asistente, Edimburgo, Reino Unido, 2003.

#### **Procedimientos Normalizados.**

7. PNOPV251. Vestido con la Indumentaria asignada para el ingreso en Área Limpia.
8. PNOPV265. Procedimiento para el uso del microscopio invertido NIKON Eclipse TE 2000-U
9. PNOPV268. Procedimiento para contención de material peligroso.
10. PNOPV271. Cambio de filtro de flujo laminar clave V-IV-FLV-02.
11. PNOPV 279. Limpieza y Operación de la Campana de Flujo Laminar Código V-IV-EFL-02
12. PNOPV280. Sanitización y Operación del Gabinete de Flujo Laminar clave V- IV-EFL-03

#### **Instructivos de Trabajo.**

4. ITEPV205. Manejo de las incubadoras con inyección de CO<sub>2</sub> de la Gerencia de Investigación y Desarrollo del INV
5. ITEPV206. Analizador de Bióxido de Carbono
6. ITEPV216. Manejo de Bitácoras

#### **Protocolos.**

- Los protocolos desarrollados en las diferentes etapas del proyecto de producción de graneles experimentales se encuentran listados en el **Anexo 1**.

#### **Informes.**

- Los informes de resultados de cada granel experimental realizado con los virus de rubéola, sarampión y parotiditis se enlistados en el **Anexo 2** (incisos a y b).

#### **Material Biológico.**

- Los abastos celulares realizados por el proyecto se encuentran listados en el **Anexo 3**.
- Los productos biológicos generados en las etapas de graneles experimentales y de los liofilizados monovalentes, se encuentran enlistados en el **Anexo 4**.

#### **Bitácoras.**

- Se presenta una relación de las bitácoras del proyecto en **Anexo 5**.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Plotkin Stanley A., Vaccines, 5th Ed. Saunders Elsevier. USA, 2008.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Decima edición. 2011.
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.
4. Valdespino-Gómez JL, García-García ML. 30 aniversario del programa nacional de vacunación contra sarampión en México. Los grandes beneficios y los riesgos potenciales. *Gac Med Méx* 2004; 140 (6): 639–141.
5. Hurtado Ochoterena CA, Matías Juan NA. Historia de la vacunación en México. Vacunación Hoy. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. 2005; 13 (74): 47-52.
6. *Boletín ICT* 2011; XX (2): pp1-8.  
Disponible en [http://www.anmm.org.mx/2012/publicaciones/boletin\\_clinico\\_terapeutico/2011/BCT-2.pdf](http://www.anmm.org.mx/2012/publicaciones/boletin_clinico_terapeutico/2011/BCT-2.pdf)
7. [www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/intd\\_boletin.html](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/intd_boletin.html)

## **PERSONAL INVOLUCRADO:**

### **Gerencia de Investigación y Desarrollo de Vacunas Virales:**

- Tec. Paulino Ceballos Ramírez.
- Tec. Yara Iricea Silva López.
- Tec. Dulce Karen Flores Curiel.
- Tec. N. Alejandra Soria Moran.
- p.Q.F.B. Ma. Concepción García.
- pQ.B.P. Diego Zavala Falcón.
- Q.B.P. Nayhelli T. Zepeda González.
- Q.F.B. Ana María Salgado Arroyo.
- M. en C. Patricia Barcenas Mendoza.
- M. en C. Guadalupe Rico Martínez.
- M. en C. José Jesús Magaña Vázquez
- M. en C. Irma Nieves Muñoz.
- Dr. Mauricio Rodríguez Álvarez

### **Gerencia de Producción de Vacunas Virales.**

- Tec. Jorge Bravo Martinez.





- Tec. Vicente Aguilar Campillo
- Tec. Magdalena Rivas Ramos.
- pQ.B.P. Beatriz Velázquez Castillo.
- Q.B.P. Javier Soto Tecuatl.
- Q.B.P. Humberto Galicia Serrano.
- Q.B.P. Ma. Tania Bonilla Sanchez.
- Q.B.P. Ana I Monroy Ramírez.
- Q.B.P. Alfredo Uscanga Reynell.

---

**M en C Irma Nieves Muñoz.**  
Líder de Proyecto.

---

**VoBo. Dr. Mauricio Rodríguez  
Álvarez**  
Gerente de Investigación y  
Desarrollo de Vacunas Virales –  
INV.

## ANEXO 1. RELACIÓN DE PROTOCOLOS.

CÓDIGO	TÍTULO
GIDVV-Rubéola-P -001/09	Manejo de células diploides. (Descongelación, subcultivo, congelación).
GIDVV-Rubéola-P-002/09	Manejo de células RK13 y Vero. (Descongelación, subcultivo y congelación).
GIDVV-Rubéola-P-003/09	Producción de graneles experimentales de vacuna anti rubéola.
GIDVV-Rubéola-P-004/09	Producción de graneles experimentales de vacuna anti sarampionosa.
GIDVV-Rubéola-P-005/09	Titulación de vacuna anti rubeola.
GIDVV-Rubéola-P-006/09	Titulación de vacuna anti sarampionosa.
GIDVV-Rubéola-P-007/09	Clarificación de cosechas individuales de vacuna anti rubéola.
GIDVV-Rubéola-P-008/10	Clarificación de cosechas individuales de vacuna anti sarampionosa.
GIDVV-Rubéola-P-009/10	Pruebas de estabilidad y degradación acelerada.
GIDVV-Rubéola-P-010/10	Obtención de productos liofilizados.
GIDVV-Rubéola-P-011/10	Producción de cinéticas virales.
GIDVV-Rubéola-P-012/10	Producción de cinéticas celulares.
GIDVV-Rubéola-P-013/10	Preparación del estabilizador Zagreb I.
GIDVV-Rubéola-P-014/10	Preparación del estabilizador Zagreb II.
GIDVV-Rubéola-P-015/11	Manejo de la liofilizadora Usifroid SMH 200.
Parotiditis. Protocolo 1.	Obtención de Fibroblastos de embrión de pollo (FEP'S)
Parotiditis. Protocolo 2.	Cultivo in vitro de FEP's.
Parotiditis. Protocolo 3.	Infección de FEP's con virus de la parotiditis, cepa atenuada.
Parotiditis. Protocolo 4.	Infección de FEP's con virus de la parotiditis, cepa atenuada.
Parotiditis. Protocolo.	Titulación.

CÓDIGO	TÍTULO
Parotiditis. Protocolo 2. (2005).	Obtención y cultivo de FEP´s en botella roller.
Parotiditis. Protocolo 1. (2005).	Infección de FEP´s con virus de la parotiditis, cepa atenuada.
Parotiditis. Protocolo 2. (2006).	Infección de FEP´s.
Parotiditis. Protocolo 1. (2006).	Obtención y cultivo de FEP´s.

## ANEXO 2. RELACIÓN DE INFORMES.

### a) Rubéola y Sarampión.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
S/N	Graneles experimentales.	Investigación Básica, Vacuna Anti rubéola cepa Wistar RA27-3.	Infección simultánea /Bot. 25 cm <sup>2</sup> / MOI 0.001 (Desarrollo y Obs. Micro. )
1	Graneles experimentales.	Granel experimental 1.	Infección simultánea /Bot. 25 cm <sup>2</sup> / MOI 0.001.
2	Graneles experimentales.	Graneles experimentales 2, 3,4 y 5.	Infección simultánea /Bot. 25 cm <sup>2</sup> / MOI 0.002, 0.005, 0.01 y 0.02.
3	Graneles experimentales.	Granel experimental 6.	Infección de cultivos subconfluentes/bot.175 cm <sup>2</sup> / MOI 0.001, 0.002, 0.004 y 0.008.
4	Graneles experimentales.	Granel experimental 7.	Infección de cultivos confluentes /Bot. 25 cm <sup>2</sup> / MOI 0.001, 0.002, 0.004 y 0.008.
5	Graneles experimentales.	Granel experimental 8.	Infección simultánea /bot. 175 cm <sup>2</sup> / MOI 0.001, 0.002, 0.004 y 0.008.
6	Graneles experimentales.	Granel experimental 9.	Infección de cultivos confluentes /bot. 175 cm <sup>2</sup> / MOI 0.008, 0.01, 0.02.
7	Obtención de abasto viral para inmunización.	Experimento No. 1.	Infección de cultivos confluentes BHK-21/ bot de 175 cm <sup>2</sup> /MOI 0.05.
8	Obtención de abasto viral para inmunización.	Experimento No. 2.	Infección de cultivos confluentes BHK-21/ bot de 25 cm <sup>2</sup> /MOI 0.1.
9	Clarificación fase experimental.	Experimento 1, 2 y 3.	Filtración PVDF, 0.22 m (Millipak) Centrifugación 2700 rpm/10m.
10	Graneles experimentales.	Granel experimental 10.	Infección de cultivos confluentes, MOI 0.002, tiempo de infección 4 y 7 días, Eagle D. Y M199 con y sin albúmina como medios de cosechas.
11	Liofilización.	Experimento 1.	Estabilidad INV, congelación 4h/-41°C, 92mv. Secado Primario, 17h 50 min. / 0°C, 20-26 mV. Secado Secundario 16h 10 min 12-15 mV.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
12	Graneles experimentales.	Granel experimental 11.	Infección de cultivos confluentes, MOI 0.1, con y sin adsorción, Eagle Diploide 2 y 10 como medio de infección Bot. 175 cm <sup>2</sup> .
13	Liofilización.	Experimento 2.	Ciclo No. 2 Rubéola, Sarampión SR.
14	No aplica.	Prueba de Prueba de crecimiento de células MRC-5 con diferentes medios.	Se prueban Eagle Diploide, MEM, D-MEM como medios de crecimiento de células MRC-5.
15	Graneles experimentales.	Granel experimental 12.	Infección de cultivos confluentes Bot. 175 cm <sup>2</sup> y C.F. 600 cm <sup>2</sup> sin adsorción, Eagle Diploide como medio de infección.
16	No aplica.	Estabilidad del virus de rubéola cepa RA27/3 con albúmina sérica bovina y gelatina.	Estabilidad a 30°C, albúmina sérica bovina 0.4%, gelatina 0.2%
17	No aplica.	Efecto de la albúmina sérica bovina, gelatina y estabilizador GSF sobre células MRC-5 y la estabilidad del virus de Rubéola.	Estabilidad a 30°C, y efecto en MRC-5 en albúmina sérica bovina 0.4 %, gelatina 0.5% y GSF 1:10, 1:20.
18	No aplica.	Efecto del estabilizador GSF( 1:18, 1: 16 y la albúmina sérica bovina( 0.2 y 0.3 %) sobre células MRC-5 y la estabilidad del virus de rubéola.	Efecto en MRC-5 de GSF 1:18 y 1:16.
19	Liofilización.	Experimento 3.	Liofilización frasco unidosis de vacuna anti rubéola.
20	Liofilización.	Experimento 4.	Liofilización frasco 10 dosis, rubéola, Sarampión y SR.
21	Graneles experimentales.	Granel experimental 13.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , cell Factory de 600 cm <sup>2</sup> y botella roller de 1450 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.1.
22	Graneles experimentales.	Granel experimental 14.	Determinar rendimientos virales con MOI de 0.1, adaptado los cultivos a 30 °C y comparar los títulos determinados cuando se adaptan a 37 °C.

<b>INFORME NÚMERO</b>	<b>FASE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
23	Clarificación fase experimental.	Experimento 4.	Evaluar la reproducibilidad del método de centrifugación para la clarificación de la mezcla de cosechas de vacuna anti rubéola.
25	Graneles experimentales.	Granel experimental 15.	Infección de cultivos confluentes de células MRC.-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide sin suero, adicionado con 2% y 10% de SFB dejando 7 días entre infección y lavado y cambio de medio.
26	Graneles experimentales.	Granel experimental 16.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide sin suero, adicionado con 2% y 10% de SFB dejando 4 días entre infección y lavado y cambio de medio.
27	Graneles experimentales.	Granel experimental 17.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide sin suero, adicionado con 2% y 10% de SFB dejando 7 días entre infección y lavado y cambio de medio.
28	Graneles experimentales.	Granel experimental 18.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide s/suero, con 2% y 10% de SFB dejando 4 d. entre infección y lavado y cambio de medio.
29	Graneles experimentales.	Granel experimental 19.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide sin suero, adicionado con 2% y 10% de SFB dejando 7 días entre infección y lavado y cambio de medio.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
30	Graneles experimentales.	Granel experimental 20.	Infección de cultivos confluentes de células MRC-5 en botella de 175 cm <sup>2</sup> , utilizando una MOI de 0.01 sin adsorción, Eagle diploide sin suero, adicionado con 2% y 10% de SFB dejando 4 días entre infección y lavado y cambio de medio.
31	Graneles experimentales.	Obtención de abasto viral.	Obtención de abasto viral para la producción de graneles experimentales
32	Graneles experimentales.	Granel experimental 21.	Infección de cultivos confluentes, MOI 0.01, sin adsorción, Eagle Diploide 10% de SFB dejando 4 días entre infección y lavado Bot. 175 cm <sup>2</sup> .
33	No aplica.	Cinética de producción del virus de rubéola cepa RA27/3.	Determinar la cinética de producción del virus de rubéola cepa RA27/3 en células MRC-5 durante 15 días cada 24 horas.
34	Graneles experimentales.	Granel experimental 15, 16, 17, 18, 19 y 20 (conclusión).	Recopilación y comparación de resultados obtenidos de los graneles experimentales 15 al 20.
35	Experimento de Liofilización.	Experimento 5.	Determinar el ciclo de liofilización en la producción de vacuna anti sarampionosa es óptimo para la producción de vacuna anti rubéola, simple y combinada (rubéola-sarampión, rubéola-sarampión-parotiditis), determinando la potencia, estabilidad a 37°C por días, esterilidad, así como aspecto tiempo de disolución y humedad.
36	Granel Piloto.	Granel Piloto 1.	Determinar si las condiciones propuestas para la producción de cosechas virales, son adecuadas para producir de graneles a nivel piloto. Comparar los títulos con los resultados obtenidos en los graneles experimentales previos.
37	Granel Piloto.	Granel Piloto 2.	Determinar si las condiciones propuestas hasta el momento para la producción de cosechas virales, son adecuadas para la producción de graneles a nivel

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
			piloto. Comparar los títulos con los resultados obtenidos en los graneles experimentales previos.
39	Graneles experimentales.	Granel experimental 23.	Adaptar las células RK-13 a un medio libre de suero. (HyQ PF Vero).
40	Graneles experimentales.	Sin nombre.	Evaluar la estabilidad del virus de rubéola cepa RA27-3 a diferentes temperaturas, para determinar el proceso adecuado de descongelación, para realizar la mezcla y formulación de las cosechas individuales.
41	Graneles experimentales.	Granel experimental 24.	Realizar pruebas de hemadsorción, para determinar probables contaminaciones celulares con agentes adventicios que contienen hemaglutininas.
42	Granel Experimental.	Granel Experimental sin número.	Evaluar el mejor soporte celular y la estabilidad en cosechas individuales adicionando como estabilizador GSF 1:10, 1:20 y INV 1:10, 1:20 utilizando botellas Rollar de 490 cm <sup>2</sup> y botella Nunc de 175 cm <sup>2</sup> .
43	Granel Experimental.	No aplica.	Estudiar el desarrollo de células Vero en cultivos rotatorios comparando las cinéticas celulares con las obtenidas en cultivo estacionario, así como determinar la velocidad de rotación más adecuada y evaluar la eficiencia de los subcultivo celulares en botellas roladas con distintas superficies.



INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
Sin número	Control.	Determinar Proteínas.	Determinar la muestra de una suspensión final a granel de una vacuna, se deberá someter a prueba para verificar que la cantidad residual de albúmina sérica es menor de 50 ng por dosis humana.
46	Granel experimental.	No aplica.	Determinar la cinética de producción de las células MRC-5, cuando crecen con diferentes medios, con la finalidad de determinar el tiempo de generación y condiciones adecuadas de crecimiento.
47	Granel experimental.	Granel Experimental 25.	Determinar si existe alguna diferencia significativa en los títulos virales obtenidos al utilizar el medio Eagle Diploide con suero fetal de bovino al 5, 7 y 10 % en la infección de cultivos de MRC-5 con el virus de Rubéola, con la finalidad de optimizar el uso del suero fetal bovino.
48	Mezcla de cosechas.	No aplica.	Realizar una mezcla de cosechas individuales para obtener volúmenes homogéneos del virus de Rubéola, que será utilizado en experimentos posteriores.
49	Granel experimental.	Granel Experimental 26.	Determinar si existen diferencias significativas en el rendimiento del virus de Rubéola al utilizar para la producción de graneles en células MRC-5 con generaciones elevadas (35-45).

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
50	Granel experimental.	Granel Experimental 27.	Evaluar los título de la vacuna Anti rubéola presentan diferencias significativas con una infección subconfluente con respecto a la infección de cultivos confluentes en botellas roladas, así como si existen diferencias, cuando la infección se realiza con diferentes concentraciones de suero fetal bovino, con la finalidad de valorar una nueva forma de infección de los cultivos rotatorios que permita la optimización de las semillas virales.
51	Granel experimental.	Granel Experimental 28.	Determinar si se aumenta el título viral al realizar sólo tres cosechas cada 4 a 5 días tanto en cultivo estacionario como rotatorio, en comparación con los títulos obtenidos cuando se realizan las cosechas cada 48 a 72 hrs.
52	Granel experimental.	Granel Experimental 29.	Determinar si se obtiene un mejor rendimiento del virus de rubéola cuando se infectan cultivos rotatorios con diferente velocidad de rotación y cuando se realiza un total de tres cosechas cada 5 días, con la finalidad de observar la reproducibilidad de los resultados.
53	Granel experimentales.	Granel experimental 30.	Determinar la eficacia del estabilizador INV en la estabilidad del virus de rubeola y sarampión solo y combinado cuando se liofiliza.
54	Liofilización.	BCG-2.	Determinar los títulos de rubeola y sarampión cuando son liofilizados a nivel industrial en la liofilizadora SMH 200, utilizando INV para compara los resultados obtenidos en los liofilizados anteriores HULL de INV.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
55	Optimización.	C1 490 y C2 /490.	Determinar la cinética de producción viral de rubeola con la cepa RA27/3 en botella rolada de 490 cm y comparar resultados con cultivos estacionarios.
56	Graneles experimentales.	GE-40.	Determinar si se obtienen mejores rendimientos virarles al disminuir el volumen de medio en cosechas individuales de vacuna anti rubéola utilizando como soporte botella de 490 cm <sup>2</sup> .
1,2,3	Estabilidad.	Estabilidad (hidrolisis de gelatina)	Evaluar la eficacia de la gelatina 100 Bloom necesaria para la formulación del estabilizador INV mediante la determinación de títulos virales de rubeola y sarampión.
52	Liofilización.	Vacuna a granel y liofilizada.	Utilizando el estabilizador INV con diferentes lotes y fecha de envase, formular y liofilizar cepas vacunales de rubeola y sarampión y SR a fin de determinar la variación de la potencia de la vacuna.
57	Liofilización.	BCG-2.	Determinar los títulos del virus de rubeola y sarampión cuando son liofilizados a nivel industrial con estabilizadores INV con la finalidad de obtener mejores resultados.
58	Cinética Viral.	No. 4.	Determinar títulos con M-199 D.MEM para compararlos con medio ED.
59	Graneles experimentales.	GE 34,39 y 41.	Determinar si existen diferencias significativas en la producción del virus de rubeola al utilizar en la infección de graneles experimentales de cultivos subconfluentes o confluentes, desarrollados en cultivos rolados.
60	Graneles experimentales.	GE1.	GE1 Producción de graneles con MRC-9.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
61 Anexo	Graneles experimentales.	GE44 ,45 y 51.	Determinar si se obtienen mejores rendimientos virales utilizando D-MEM, Eagle Diploide, M199 y MEM en la infección y cosechas de la vacuna anti rubéola en botella de 80 cm <sup>2</sup> .
62	Graneles experimentales.	GE 50.	Determinar si se obtienen mejores rendimientos virales al aumentar el volumen de medio de infección en cosechas individuales además de disminuir el tiempo de cosecha de vacuna anti rubéola en botella de 490 cm <sup>2</sup> .
63	Experimental.	Lineamientos de titulación.	Cumplir con los lineamientos de titulación emitidos por la Farmacopea.
64	Graneles experimentales.	GE 47 y 48.	Producir en cultivo estacionario y rotatorio graneles del virus de rubeola con diferentes medios de cultivo y cosechas c/ 24 y 48 hrs.
65	Graneles experimentales.	Optimización de semilla celular.	Compara los resultados obtenidos al titular vacuna anti rubéola utilizando células RK-13 en pase 107 al 112 y 206 al 210. Para optimización.
66	Graneles experimentales.	GE53 y 56.	Determinar el tiempo de cosecha óptimo (24 o 48 horas en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> ).
67	Graneles experimentales.	GE54 y 55.	Determinar el tiempo de cosecha óptimo (24 o 48 horas en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> ).
68	Graneles Piloto.	GPR1.	Comportamiento del virus a nivel piloto en Botella rolada con medio MEM y cosechas c/ 24 hrs.
70	Graneles experimentales.	GE57.	Disminución del tiempo de cosecha y diferente concentración de NaHCO <sub>3</sub> .

<b>INFORME NÚMERO</b>	<b>FASE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
71	Titulación.		Determinar títulos neutralizantes de antisueros para S, R, P.
72	Liofilización.	BCG-3.	Evaluar el tiempo óptimo de hidrolisis de la gelatina para formular el estabilizados INV.
73	Graneles experimentales.	GE 64 y 65.	Determinar la MOI, sobre los rendimientos virales en cultivos rotatorios y realizar el LCM a 3 d.
74	Graneles experimentales.	GE66.	Rendimientos virales cuando el granel se divide en subgrupos por confluencia celular.
75	Graneles experimentales.	GE67.	Rendimientos virales con diferente MOI y velocidades de rotación con estabilizador INV y GSF.
76	Graneles experimentales.	GE68.	Rendimientos virales con MOI de 0.1, el LCM a los 3 y 7 días.
	Graneles experimental.	GE68.	ANEXO.
77	Graneles experimentales.	GE69.	Obtener reproducibilidad de resultados con las mismas variantes del GE68.
78	Graneles experimentales.	GE70.	Obtener reproducibilidad de resultados con las mismas variantes del GE68 y 69.
79	Graneles experimentales.	GE71.	Obtener reproducibilidad de resultados con las mismas variantes del GE 68, 69 y 70.
80	Graneles experimentales.	GE72.	Evaluar la eficacia del medio MEM -H en infección con diferentes concentraciones de SFB y NaHCO <sub>3</sub> .
81	Graneles experimentales.	GE73.	Evaluar la eficacia del medio MEM -H en infección con diferentes concentraciones de SFB y NaHCO <sub>3</sub> .

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
82	Graneles experimentales.	GE74.	Evaluar la eficacia del medio MEM -H en infección y cosechas.
83	Graneles experimentales.	GE75.	Evaluar la eficacia del medio MEM-H en infección y cosechas.
84	Graneles experimentales.	Cinética Viral.	Evaluar el comportamiento de la cinética viral con diferentes MOI 0.001 y 0.07.
85	Graneles experimentales.	GE76.	Evaluar la eficacia del medio MEM-H en infección y cosechas.
86	Graneles experimentales.	GE77.	Evaluar la eficacia del medio MEM-H en infección y cosechas cada 12 y 24 horas con estabilizador EZ y UNV.
88	Graneles experimentales.	GE 1 Sarampión /08.	Realizar un abasto viral de la cepa Edmoston Zagreb del virus de sarampión.
89	Graneles experimentales.	GE 2 Sarampión /08.	Realizar abasto viral y comparar la eficacia de los diferentes estabilizadores y medios MEM-H y M199.
90	Graneles experimentales.	GE 3 Sarampión /08.	Corroborara resultados en GE2S cosechas cada 12 hr..
91	Clarificación fase experimental.	Clarificación sarampión.	Estudiar el proceso de clarificación del virus de sarampión.
92	Clarificación fase experimental.	Clarificación sarampión.	Clarificación de cosechas con estabilizador Zagreb a través de filtración por membranas de acetato de celulosa de 5 micras, 0.8 y 0.2.
93	Clarificación fase experimental.	Clarificación sarampión.	Repetición con las mismas condiciones que el anterior.
94	Clarificación fase experimental.	Clarificación sarampión.	Filtración tangencial con diferentes poros en membrana de nitrocelulosa.
95	Graneles experimentales.	Cinética viral sarampión 1.	Conocer la producción de partículas virales de sarampión a través del tiempo.

INFORME NÚMERO	FASE	NOMBRE	DESCRIPCIÓN
96	Graneles experimentales.	Abasto viral Sarampión 2.	Obtener abasto viral para clarificar y liofilizar.
97	Graneles experimentales.	Abasto viral sarampión 3.	Obtener abasto viral para clarificar y liofilizar.
98	Graneles experimentales.	Abasto viral sarampión 4.	Obtener abasto viral para clarificar y liofilizar.
99	Graneles experimentales.	Cinética viral sarampión.	Conocer la producción de partículas virales de sarampión a través del tiempo.
100	Graneles experimentales.	GES4.	
101	Liofilización.	Liofilización.	
102	Graneles experimentales.	Abasto vira I Sarampión 5.	Determinar títulos con diferentes medios y cosechas a 12 y 24 hrs
103	Graneles experimentales.	Abasto viral Sarampión 6.	Realizar un abasto viral para producción de vacuna liofilizada.
104	Graneles experimentales.	Sarampión 7 GES7.	Comparar la eficacia de los medios M199 y MEM-H como medios de cosecha y el efecto de la adsorción viral.
105	Graneles experimentales.	Sarampión 8.	Comparar la eficacia de los medios M199 y MEM-H como medios de cosecha y el efecto de la adsorción viral.
106	Graneles experimentales.	Sarampión 9.	Se esta realizando el reporte correspondiente.
107	Graneles experimentales.	Cinética de producción viral.	Se esta realizando el reporte correspondiente.
108	Graneles experimentales.	Informe GE79.	El informe se esta realizando con las observaciones obtenidas hasta este momento.
109	Graneles experimentales.	Cinética 8.	Estudiar la producción de partículas virales a través del tiempo con MOI de 0.003 y 0.5.

<b>INFORME NÚMERO</b>	<b>FASE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
110	Graneles experimentales.	Cinética 9.	Estudiar la producción de partículas virales a través del tiempo con MOI de 0.05 y 0.5.
111	Liofilización.	Liofilizado ENCB.	Obtención de graneles experimentales liofilizados de vacuna monovalente.
112	Liofilización.	Liofilizado BCG 1.	Obtención de graneles experimentales liofilizados de vacuna monovalente.
113	Liofilización.	Liofilizado BCG 2.	Obtención de graneles experimentales liofilizados de vacuna monovalente.
114	Liofilización.	Liofilizado BCG 3.	Obtención de graneles experimentales liofilizados de vacuna monovalente.
115	Liofilización.	Liofilizado BCG 4.	El informe se esta realizando con las observaciones obtenidas hasta este momento.
116	Liofilización.	Liofilizado BCG 5.	El informe se esta realizando con las observaciones obtenidas hasta este momento.
117	Liofilización.	Liofilizado BCG 6.	El informe se esta realizando con las observaciones obtenidas hasta este momento.
118	Liofilización.	Liofilizado BCG 7.	El informe se esta realizando con las observaciones obtenidas hasta este momento.
119	Liofilización.	Estabilidad longitudinal.	Obtención de graneles experimentales liofilizados de vacuna monovalente.
120	n/e	Sarampión en aerosol	2 Carpetas con información sobre un proyecto de sarampión en aerosol.



**b) Parotiditis.**

<b>Año</b>	<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>
1999	Material Biológico.	
2000	Titulación (2).	Titulación con medio 199 al 2% en células Vero pase 137.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.1% cortando en trozos. Realizar cinética de crecimiento celular días 3, 4 y 5.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.1% cortando en trozos, determinación de células por embrión.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.1% cortando en trozos. Realizar cinética de crecimiento celular de 0 a 9 días.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.1% cortando en trozos. Realizar cinética de crecimiento celular de 0 a 9 días con cuenta de proyección y cámara de Neubauer.
	Titulación.	Titulación con medio 199 al 2% en células Vero pase 133.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.1 y 0.25% cortando en trozos.
	Metodología. Titulación.	Titulación con diferentes líneas celulares Hep2c, HeLa, MRC5 y Vero.
	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con tripsina al 0.025, 0.1 y 0.25% cortando en trozos. Cinética celular de 1 a 7 días con medios Eagle Diploide, MemHanks y M199.
	Producción viral.	Cepa Urabe, MOI de 0.01 realizando 8 cosechas.
Obtención de virus de la parotiditis como antígeno para inmunización (ensayo 1).	Cepa L Zagreb, MOI de 0.01 en células Vero, con adsorción viral.	
Obtención de virus de la parotiditis como antígeno para inmunización (ensayo 2).	Cepa L Zagreb, MOI de 0.02 en células Vero, con adsorción viral.	
2001	Obtención de FEP´s.	Obtención de FEPS con inóculo

Año	Nombre	Descripción
		celular de 100,000 células por cm <sup>2</sup> y tripsina al 0.1 y 0.25% .  Curva de crecimiento celular con M199 al 5% de SFB.
	Infección de FEP´s.	Determinar si la concentración de tripsina usada tiene efecto en el título viral.
	Curva de crecimiento de FEP´s de embrión de pollo.	Disminuir el tiempo de incubación para la obtención de cultivos confluentes.
	Curva de crecimiento de FEP´s de embrión de pollo.	Disminuir el tiempo de incubación para la obtención de cultivos confluentes.
	Curva de crecimiento de FEP´s de embrión de pollo.	Disminuir el tiempo de incubación para la obtención de cultivos confluentes.
	Curva de crecimiento de FEP´s de embrión de pollo.	Disminuir el tiempo de incubación para la obtención de cultivos confluentes. Infección MOI 0.1 en superficie de 25, 80 y 175 cm <sup>2</sup> .
	Obtención y cultivo <i>in vitro</i> de FEP´s.	Embriones Avimex y Alpes II con 10 días de nacidos.
	Producción de FEP´s	Con tripsina al 0.1%. Infección de células al 50 y 100% de confluencia.
	Obtención de FEP´s.	Curva de crecimiento celular con M199 al 5% de SFB en superficies de 25, 80 y 175 cm <sup>2</sup> .
	Obtención de FEP´s.	Contaminado.
	Curvas de crecimiento celular.	Medio 199 al 0.11% de bicarbonato de sodio variando el tiempo de cambio de medio.
	Obtención y cultivo <i>in vitro</i> de FEP´s.	Embriones Avimex y Alpes II con 10 días de nacidos.
	Obtención de FEP´s.	Contaminado.
	Producción e infección.	Descongelación de FEP´s con 2 cosechas a las 96 y 120 hrs.
	Obtención de virus de la parotiditis como antígeno para inmunización (ensayo 3).	Cepa L Zagreb, MOI de 0.01 en células Vero p 161, con adsorción viral. Realización de 4 cosechas.
2002	Obtención y cultivo <i>in vitro</i> de FEP´s.	Embriones Avimex y Alpes II con 10 días de nacidos.

Año	Nombre	Descripción
	Titulación.	Determinación del efecto de retroalimentación.
	Liofilización.	Parotiditis monovlente con distintos virus a granel.
	Obtención de FEP´s.	En botella de 80 cm <sup>2</sup> , roller y triple flask.
	Infección de FEP´s	En botella de 80 cm <sup>2</sup> , roller y triple flask.
	Clarificación (experimento 1).	Eliminar restos celulares de cosechas virales a través de filtración y centrifugación.
	Liofilización.	Parotiditis monovlente.
	Obtención de FEP´s.	Cultivo <i>in vitro</i> .
	Infección de FEP´s	Obtener cosechas con título de por lo menos 10 <sup>6</sup> DICC 50/ mL, en botella roller Nunc y Corning, triple flask y botella de 80 cm <sup>2</sup> .
	Obtención de FEP´s.	Cultivo <i>in vitro</i> . en botella de 25, 80, 175 y 500 cm <sup>2</sup> (triple flask).
	Obtención de FEP´s.	Cultivo <i>in vitro</i> . en botella de 25, 80, 175 y 500 cm <sup>2</sup> (triple flask).
	Infección de FEP´s.	Disminución del volumen de infección en botella de 80 y 175 cm <sup>2</sup> .
	Infección de FEP´s.	Infección en botella de 25 cm <sup>2</sup> con y sin suero fetal bovino.
	Infección de FEP´s. Exp. 8 y 15.	Determinar efecto de la edad del sustrato celular en los títulos virales.
	Infección de FEP´s. Exp. 2, 8 y 15.	Efecto de la superficie de infección en botella de 25, 80 y 175 cm <sup>2</sup> .
	Infección de FEP´s. Exp. 11.	Incrementar títulos virales.
	Infección. Experimento 16.	Modificar intervalo de tiempo de cosechas, 24, 48 y 96 hrs.
	Infección. Experimento 005, 006 y 007.	Obtener virus con títulos de 10 <sup>5</sup> / mL en superficies de 25 y 80 cm <sup>2</sup> .
	Infección. Experimento 001 y 002.	Obtener virus con títulos de 10 <sup>5</sup> / mL en superficies de 25 y 80 cm <sup>2</sup> .
2003	Granel piloto 1.	Escalar el manejo cultivo e infección de FEPS a 50 botellas de 175 cm <sup>2</sup> .

Año	Nombre	Descripción
	Investigación básica. Vacuna antiparotiditis cepa Urabe AM9.	Realizado en la Gerencia de Producción.
2004	Sin reportes.	
2005	Infección de FEP´s. Like Zagreb.	Medio de infección y tiempo de cosecha.
	Cultivo de FEP´s en botella roller y triple flask.	Botellas de 1050 y 1700 cm <sup>2</sup> y triple flask de 500 cm <sup>2</sup> .
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento 1.	Botellas de 1050 y 1700 cm <sup>2</sup>
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento 2.	Botellas de 25 cm <sup>2</sup> y roller de 1050 y 1700 cm <sup>2</sup> .
	Titulación y cosechas virales.	Titulación de graneles experimentales mes de septiembre.
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (1).	Botellas de 25 de 80 y 175 cm <sup>2</sup> y triple flask.
	Infección de FEP´s.	Comparar producción viral en diferentes sustratos.  Obtención de semilla viral.
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (2 y 3).	Determinar el número de células con diferentes superficies de crecimiento.
	Infección de FEP´s y cosechas virales. Experimento 1.	Anexo informe anterior.
	Modificación de la infección.	Modificar tiempo para realizar la primera cosecha viral.
	Obtención cultivo e infección de FEP'S. Experimento 1.	Botella de 175 cm <sup>2</sup> modificando temperatura de incubación.
	Clarificación de cosechas. Experimento 2.	Eliminar restos celulares por centrifugación a 2000 rpm / 10 min a 5°C.
	Modificación de la infección de FEP´s. Experimento 3.	Cinéticas de producción viral a 32 y 37 °C.
Titulación de cosechas virales (Mayo).	Titulación.	
Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (1).	Modificar inóculo celular en cultivos roller y estacionario.	
Experimento 3.	FEP´s de 14 días.	
2005	Infección de FEP´s. Experimento 2.	Determinar si en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> se aumentan los títulos virales en comparación con un

Año	Nombre	Descripción
		cultivo estacionario.
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (1).	Obtener monocapas confluentes de FEP´s en botella de 175 y roller de 490 cm <sup>2</sup> .
	Infección de FEP´s. Experimento 2 y 3.	Infección de cultivos confluentes en botella de 175 y 490 cm <sup>2</sup> .
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (1).	Obtener monocapas confluentes de FEP´s en botella de 175 y roller de 490 cm <sup>2</sup> .
	Obtención y cultivo de FEP´s. Experimento (4).	Obtener monocapas confluentes de FEP´s en botella de 175 y roller de 490 cm <sup>2</sup> .
	Cultivo de FEP´s en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> .	Obtener monocapas confluentes de FEP´s en botella de 175 y roller de 490 cm <sup>2</sup> a 32°C.
	Titulación de cosechas.	Titulación de semillas virales.
	Obtención de FEP´s.	Obtener monocapas confluentes de FEP´s.
	Cultivo <i>in vitro</i> FEP´s 005 /4 y 006/4.	Tiempo para la obtención de cultivos confluentes a 33°C.
	Infección de FEP´s 005/4.	Obtención de abastos virales.
	Cinética de infección de FEP´s 05/04.	Determinar efecto de la temperatura en la producción de virus.
	Titulación de cosechas virales.	Titulación de cosechas experimentos 3 y 4.
	Obtención de FEP´s, FEP 04/04.	Obtener FEP´s para cultivos <i>in vitro</i> en botella de 25 y 175 cm <sup>2</sup> . Realizar cinética de infección en botella de 25 cm <sup>2</sup> .
	Cultivo <i>in vitro</i> de FEP 04/04.	Determinar número de pases a los cultivos primarios. Cinética de infección.
	Titulación de cosechas virales.	Titulación de cosechas experimentos 2 y 3.
	Obtención de FEP´s, FEP 02/04.	Obtener FEP´s para cultivos <i>in vitro</i> en botella de 25, 80 y 175 cm <sup>2</sup> .
2005	Cultivo <i>in vitro</i> de FEP 02/04.	Determinar número de pases a los cultivos primarios. Determinar el tiempo para confluir con 50,000 cel/ cm <sup>2</sup> .
	Subcultivo <i>in vitro</i> de FEP 03/04.	Determinar número de pases a los

Año	Nombre	Descripción
		cultivos primarios.  Prueba de isoenzimas.
	Infección de FEP´s 02/4. Experimento 1.	Obtención de abastos virales.
	Infección de FEP´s 02/4. Experimento 2.	Obtención de abastos virales.
	Infección de FEP´s 02/4. P1 (experimento 3).	Obtención de abastos virales.
	Obtención de FEP´s, FEP 01/04.	Reproducir condiciones estandarizadas.
	Cultivo <i>in vitro</i> de FEP 01/04.	Determinar tiempo de confluencia.
2006	Granel piloto. Protocolo de producción. GI-INV.	Producción de vacuna antiparatiditis en botella de 175 cm <sup>2</sup> .
	Granel piloto. Protocolo de producción Birmex.	Producción de vacuna antiparatiditis de acuerdo al protocolo Birmex en botella roller de 490 cm <sup>2</sup> .
	Granel piloto. Protocolo de producción del II-Z.	Reproducir procedimiento del Instituto de Inmunología de Zagreb en roller de 490 cm <sup>2</sup> .
	Obtención y cultivo de FEP´s (graneles piloto).	Cultivo en botella de 175 cm <sup>2</sup> .
	Infección de FEP´s (graneles piloto).	Determinación de rendimientos virales.
	Titulación de cosechas virales.	Titulación.
	Infección de FEP´s (febrero).	Determinación de rendimientos virales en superficie de 80 y 175 cm <sup>2</sup> a 32 y 37°C.
	Titulación de cosechas virales (diciembre).	Titulación.
	Obtención y cultivo de FEP´s.	Uso de sifones y aumento en el número de embriones.
Cultivo de FEP´s.	Botella roller, cultivo estacionario y triple flask.	
2006	Clarificación de cosechas virales (experimento 1).	Eliminar restos celulares de las cosechas virales y determinar el título.
	Obtención de FEP´s en MemHanks.	Obtener cultivos en roller de 1050 y 1700 con sistemas

Año	Nombre	Descripción
		estandarizados. Evaluar el efecto de la concentración de bicarbonato de sodio.
	Infección de FEP´s like Zagreb.	Modificar el tiempo de infección y cosecha.
2007	Reporte de clarificación y estabilidad.	Estabilidad a 4°C con y sin exposición a la luz.
	Informe de resultados de la purificación de la proteína G por cromatografía de afinidad.	Purificación de la proteína G por cromatografía de afinidad.
	Experimento de adsorción de FEP´s a microacarreadores.	Crecimiento de FEP´s en microacarreadores.
	Experimento de adsorción de FEP´s a microacarreadores.	Crecimiento de FEP´s en microacarreadores.
2008	Informe de resultados de los experimentos realizados en octubre a diciembre.	Crecimiento de FEP´s en M199 a diferentes pH.
2009	Graneles experimentales del virus de parotiditis experimento 12. Noviembre a diciembre.	Obtener 2 graneles experimentales del virus de parotiditis.
	Obtención de FEP´s. Experimento 11. Informe de resultados de los experimentos de octubre.	Obtención de FEP´s. Experimento 11.
	Filtración de la suspensión de FEP´s por tamices, con un poro definido.	Experimento 10, determinar si se afecta la cinética de crecimiento de FEP al ser tamizados por malla antes de ser sembrados.
	Cultivo de células en microacarreadores (MCs)	Experimento 11, obtener un cultivo de FEP en MCs, y determinar rendimiento de virus de parotiditis.
	Cultivo de células en microacarreadores (MCs)	Experimento 11, obtener un cultivo de FEP en MCs, y determinar rendimiento de virus de parotiditis.
	Cultivo de células en microacarreadores (MCs)	Experimento 11, obtener un cultivo de FEP en MCs, y determinar rendimiento de virus de parotiditis en un cultivo de FEP en MCs.
2009	Obtención y cultivo de FEP	Experimento 2 y 3, determinar si los FEP pueden adherirse y crecer sobre microacarreadores en cultivos rolados.



### ANEXO 3. RELACIÓN DE ABASTOS CELULARES.

CELULAS	GENERACION / PASE	FECHA	CANTIDAD	UBICACIÓN			
				TANQUE	RACK/PAJILLA	CRIOCAJA	POCISON
MRC-5	34	06/06/2008	3	2	2	1	71,72,73.
MRC-5	21	10/02/2004	3	2	2	3	11 AL 13
MRC-5	26	18/03/2010	2	2	2	2	75,76
MRC-5	28	22/03/2010	1	2	2	2	78,79.
MRC-5	39	25/05/2004	1	2	2	3	20
MRC-5	30	15/04/2007	11	2	2	1	62 A LA 80
MRC-5, SS/2B/SCS- 4/G-20	23	22/07/2008	3	4	5	NA	NA
MRC-5	29	23/04/2010	4	2	2	2	37 A LA 40
MRC-5	28	19/02/2009	2	2	2	1	29,30
MRC-5	28	02/08/2007	4	2	2	4	17,19,20,89
MRC-5	ATCC L- 2022888	07/11/2002	1	4	5	NA	NA
MRC-5	38	19/05/2004	5	2	2	3	7 A LA 10
MRC-5	37	08/06/2007	8	2	2	3	51 A LA 58
MRC-5	31	30/05/2008	4	2	2	2	91 A LA 96
MRC-5	36	26/08/2005	2	2	2	3	2
MRC-5	37	04/12/2003	2	2	2	4	1,2
MRC-5	37	01/03/2007	4	2	2	4	71 A 73
MRC-5	37	15/09/2006	5	2	2	3	61 A LA 65
MRC-5	38	05/12/2003	1	2	2	3	14
MRC-5	39	17/07/2007	1	2	2	3	38
MRC-5	42	02/06/2006	1	2	2	3	40
MRC- 5(SS/2B/SC S-416-20	23	15/11/2002	7	2	2	1	52 A LA 58
MRC-5 L-2A	19	06/08/1992	4	2	2	1	08 A LA 11
MRC-5 L-2A	24	03/07/2000	3	2	2	1	13 A LA 15
MRC-5	26	18/03/2010	4	2	2	2	71 A LA 74
MRC-5	28	22/03/2010	5	2	2	2	8 A LA 10 Y 19, 20
MRC-5	26	28/05/2009	8	2	2	2	83 A LA 90



CELULAS	GENERACION / PASE	FECHA	CANTIDAD	UBICACIÓN			
				TANQUE	RACK/PAJILLA	CRIOCAJA	POCISION
MRC-5	35	15/05/2006	1	2	2	3	82
MRC-5	34	01/12/2005	5	2	2	3	31 A LA 36
BHK	62	18/06/2001	2	2	2	4	29,30
MRC-9	31	18/11/2004	5	2	2	3	1 AL 5
RK-13	90	06/03/2001	4	2	2	2	28,29, 30
RK-13	86	17/06/1999	6	2	2	2	1 AL 6
RK-13	86	17/06/1999	1	4	5	NA	NA
RK-13	137	15/08/2002	1	2	2	4	10
VERO	132	18/08/2003	1	2	2	4	37
VERO	137	30/01/2004	1	2	2	4	61
VERO	134	25/08/2003	1	2	2	4	7
VERO	126	05/02/2009	13	2	2	2	47 A LA 49 Y 51 A LA 60
VERO	132	18/08/2003	4	2	2	4	53,63,83,93
VERO	128	12/02/2009	6	2	2	2	61 A LA 69

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES.**

**Virus de rubéola**

<b>MUESTRAS CON ESTABILIZADOR INV</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>CANTIDAD ( ML)</b>	<b>FECHA</b>
RAGP2F3	2 X 800	09/12/2002
RAGP2 F3	1 X 300	09/12/2002
RAGP2 F1	800	04/12/2002
RA GP2 F2	2 X 800	06/12/2002
RA GP2 F4	2 X 800	11/12/2002
RA GP2 F3	800	09/12/2002
M2GP2	2 X 800	31/10/2002
H2/GE83 0.5	180	19/08/2009
H3/GE83 0.5	180	20/08/2009

<b>MUESTRAS CON ESTABILIZADOR EZ</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>CANTIDAD (ML)</b>	<b>FECHA</b>
H1/ABASTO RUBEOLA EZ. 12H.	500	16/05/2011
H2/ABASTO RUBEOLA EZ. 12H.	500	16/05/2011
H5/ABASTO RUBEOLA EZ. 12H.	500	18/05/2011

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

**Virus de sarampión.**

<b>MUESTRAS DEL DEPTO. DE PRODUCCIÓN</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>CANTIDAD (ML)</b>	<b>FECHA</b>
VACUNA ANTISARANPION L-SV-T-2 (depto. producción)	400	29/09/1992
H1/2B/112A BOT. 22 (Depto. Producción)	2 X 60 ML	06/08/1998

<b>MUESTRAS CON ESTABILIZADOR INV</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>CANTIDAD ( ML)</b>	<b>FECHA</b>
H2 /ABASTO SARAMPION 5 INV	500	07/11/2010
H3 /ABASTO SARAMPION 5 INV	500	08/11/2010
H3 /ABASTO SARAMPION 4 INV, 12 HRS	200	18/12/2008

<b>MUESTRAS CON ESTABILIZADOR EZ</b>		
<b>CLAVE</b>	<b>CANTIDAD (ML)</b>	<b>FECHA</b>
H2 /ABASTO SARAMPION 1 EZ, 12 H.	200	03/11/2011
H3 /ABASTO SARAMPION 1 EZ, 12 H.	200	04/11/2011
H2 GES6/12 h, EZ L2	200	04/12/2008
H2 /ABASTO SARAMPION 5 EZ	200	07/11/2010
H3 /ABASTO SARAMPION 5 EZ	500	08/11/2010

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

**Virus de parotiditis.**

MUESTRAS CON ESTABILIZADOR INV		
CLAVE	CANTIDAD (ML)	FECHA
MGPBI/H4.1, 4.2	1 X260 1 X 260	09/11/2006
M/GP2I/H1.1 y 1.2	1 X 200 1X 300	06/12/2006
M/GPBI/H 2.1	300	08/11/2006
P/GSF CLARIFICADO	6 X 60	22/07/2005

MUESTRAS CON ESTABILIZADOR EZ		
CLAVE	CANTIDAD (ML)	FECHA
H1/PAROTIDITIS 2 EZ	200	07/12/2010
H1/PAROTIDITIS 2 EZ	200	08/12/2010
H1 /PAROTIDITIS 3 EZ	2 X 60 ML	14/06/2011
H2 /PAROTIDITIS 3 EZ	2 X 60 ML	15/06/2011
H3 /PAROTIDITIS 3 EZ	3 X40 ML	16/06/2011
H4 /PAROTIDITIS 3 EZ	2 X 60 ML	17/06/2011
H1 /PAROTIDITIS 1 EZ	1X100 ML	29/11/2010
H2 /PAROTIDITIS 1 EZ	2 X 30 ML	30/11/2010
H3 /PAROTIDITIS 1 EZ	2 X 30 ML	01/12/2010
H4 /PAROTIDITIS 1 EZ	2 X 30 ML	02/12/2010
H5 /PAROTIDITIS 1 EZ	1X100 ML	03/12/2010

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

**Referencias**

IMPORTADAS		
CLAVE	CANTIDAD	FECHA
RUBELLA VACCINE LIOFILIZADOS TITULO:4.45 /LOG/0.5 ML	9 dosis	RV 2/92
MEASLES VACCINE LIOFILIZADOS TITULO: 4.1 /LOG. /0.5 ML	11 DOSIS	R/98
MUMPS VACCINE LIOFILIZADOS TITULO:4.8 /LOG./0.5 ML	8 DOSIS	SIN FECHA

PRODUCIDAS PARA TITULACION		
CLAVE	CANTIDAD	FECHA
RUBEOLA RAGPR2/M2/GE6-9 TITUTLO: 4.4 /LOG/0.5 ML	46X 1 ML	30/08/2011
PAROTIDITIS M/GPB1/10/H2 DIL. 1.100 TITULO 4.62 /LOG/0.5 ML	10 X 1 ML	02/12/2010
SARAMPION H4/AB 4 Z1L2 TITULO: 3.43 /LOG/0.5 ML	37 X 1 ML	05/12/2008

**Vacuna triple viral.**

MUESTRAS IMPORTADAS		
MUESTRA	CANTIDAD (ML)	FECHA
TV FORMULADA L- 434, ZAGREB	500	21/06/2000

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

**Vacuna liofilizada**

**Estabilidad a 4°C (número de viales)**

BCG 2					
CLAVE	12 M	14 M	16 M	18M	20M
S INV B2	1	3	3	3	3
P INV B2	1	2	3	3	3
R INV B2	1	1	3	3	3
P EZ B2	1	1	3	3	3
R EZ B2	1	2	3	3	3

BCG 3			
CLAVE	12 M	12 M -70°C	14 M
S INV B3	2	3	2
P INV B3	1	3	2
R INV B3	1	3	--
S EZ B3	3	3	--
P EZ B3	4	3	--
R EZ B3	2	3	2

BCG 4						
CLAVE	10M	12M	14M	16M	18M	20M
S INV B4	1	3	--	3	3	10
P INV B4	3	3	3	3	3	-
R INV B4	1	1	3	3	3	10
S EZ B4	1	3	--	3	3	10

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A - 70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

<b>BCG 5</b>					
<b>CLAVE</b>	<b>10 M</b>	<b>12 M</b>	<b>14 M</b>	<b>16 M</b>	<b>18 M</b>
S INV B5	3	3	2	3	-
P INV B5	1	--	2	3	-
R INV B5	2	1	2	3	-
S EZ B5	3	3	3	3	10
P EZ B5	1	1	3	3	10
R EZ B5	--	1	3	3	10

<b>BCG 6</b>							
<b>CLAVE</b>	<b>4 M</b>	<b>6 M</b>	<b>8 M</b>	<b>10 M</b>	<b>12 M</b>	<b>14 M</b>	<b>16 M</b>
S INV B6	2	1	1	3	3	3	10
P INV B6	2	1	1	1	3	3	10
R INV B6	2	1	1	1	3	3	10
S EZ B6	2	2	1	3	3	3	10
P EZ B6	--	2	--	1	3	3	10
R EZ B6	1	2	1	3	3	3	10

<b>BCG 7</b>				
<b>CLAVE</b>	<b>8 M</b>	<b>10 M</b>	<b>12 M</b>	<b>16 M</b>
S INV B7	3	3	3	10
P INV B7	1	3	3	10
R INV B7	1	3	3	10
S EZ B7	3	3	3	10
P EZ B7	1	3	3	10
R EZ B7	2	3	3	10

**ANEXO 4. RELACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS ALMACENADOS A -70°C. ETAPA DE GRANELES EXPERIMENTALES Y LIOFILIZADOS DE VACUNAS MONOVALENTES (Continúa).**

**Estabilidad a -70°C (número de viales).**

CLAVE	NUMERO DE LIOFILIZADO					
	BCG 2	BCG 3	BCG 4	BCG 5	BCG 6	BCG 7
S INV	2	23	--	8	20	18
P INV	2	21	4	9	20	15
R INV	2	21	7	8	20	15
S EZ	--	22	6	8	20	19
P EZ	2	14	--	8	20	15
R EZ	2	15	--	9	15	15



## ANEXO 5. RELACIÓN DE BITÁCORAS.

### a) Rubéola y sarampión.

No.	NOMBRE	AÑO
1	Actividades 3	2005 - 2007
2	Actividades 4	2007 - 2010
3	Actividades 5	2010
4	Agenda	2011
5	Graneles experimentales 3	2001 - 2003
6	Graneles experimentales 4	2002 - 2003
7	Graneles experimentales 5	2003 - 2004
8	Graneles experimentales 6	2005 - 2008
9	Graneles experimentales 7	2009 - 2011
10	Lectura de Titulaciones	2000 - 2004
11	Lectura de Titulaciones	2004 - 2007
12	Lectura de Titulaciones 3	2007 - 2011
13	Liofilización	2001 - 2010
14	Microtitulaciones 5	2005 - 2007
15	Microtitulaciones 6	2007 - 2009
16	Microtitulaciones 7	2009 - 2010
17	Microtitulaciones 8	2010 - 2011
18	Monitoreo Microbiológicos	2000 - 2011

### b) Parotiditis.

No.	NOMBRE	AÑO
1	Bitácora 1. Titulaciones	1999-2006
2	Bitácora 2.	2000-2002
3	Bitácora 3. Obtención e Infección de FEP.	2001-2005
4	Bitácora MUMPS.	2006-2007
5	Bitácora MUMPS.	2008
6	Parotiditis.	2009-2010

## ANEXO 6. DOCUMENTACIÓN.

AÑO	DOCUMENTO	VIRUS
1998 - 2003	Sarampión en aerosol (2 carpetas)	Sarampión
2002 -2004	Reporte de insumos mensuales	Rubéola – Sarampión
2005-2008	Reporte de insumos mensuales	Rubéola – Sarampión
2002 -2004	Hojas de registro de insumos mensuales	Rubéola – Sarampión
2005-2007	Hojas de registro de insumos mensuales	Rubéola – Sarampión
1999	Calendarios Informes mensuales Trabajo de investigación básica de vacuna anti rubéola (Gerencia de Producción)	Rubéola
	Oficios	
	Costos	
1999	Convenio. Bibliografía	Parotiditis
	Normas	
	Informes técnicos	
	Requisiciones	
2000	Calendarios e informes mensuales	Rubéola
	Informes (1 -10)	
	Protocolos y presentaciones	
2000	Oficios	Parotiditis
	Informes técnicos y de actividades	
2001	Presentaciones	Rubéola
	Cepa RA/3	
	Bibliografía	
2001	Informes	Parotiditis
	Protocolos	
2002	Consumibles	Parotiditis
	Reporte de avances	
	Informes	
2002	Transferencia	Rubéola
	Reporte de avances	
	Informes técnicos (25 – 32)	
	Calendarios	
2002	Informes mensuales	Rubéola
	Informes técnicos 2001 (13 – 23)	

## ANEXO 6. DOCUMENTACIÓN (Continúa).

AÑO	DOCUMENTO	VIRUS
2003	Bibliografía Calendarios Minutas Informes mensuales Insumos Presentaciones	Rubéola
	Informes técnicos (33-43) Protocolos	
	Bibliografía (presentaciones)	
	Oficios	
2003	Informes	Parotiditis
2004	Estimación de consumibles, botella rolada y cultivo estacionario.	Rubéola
	Calendarios	
	Consumibles	
	Informes	
	Minutas	
Oficios		
2004	Productores Triple viral	Rubéola
2004	Transferencia tecnológica de rubéola	Rubéola
2005	Estimación de consumibles para la producción de vacunas Bibliografía Calendarios Consumibles Informes técnicos (49-68) Informes mensuales Minutas Transferencia y solicitudes de materias primas	Rubéola – Parotiditis
	Oficios y Presentaciones	
	Bibliografía	
	Calendarios	
	Consumibles	
	Informes técnicos	
	Transferencia Zagreb	
2006	Bibliografía	Rubéola - Sarampión
	Calendarios	
	Consumibles	
	Informes técnicos (66-77) Avances del Proyecto de Producción de Vacuna Anti rubéola	
	Oficios	
	Transferencia Zagreb	

## ANEXO 6. DOCUMENTACIÓN (Continúa).

AÑO	DOCUMENTO	VIRUS
2006	Calendarios	Parotiditis
	Consumibles	
	Informes técnicos	
	Oficios	
2007	Bibliografía	Rubéola - Sarampión
	Calendarios	
	Informes técnicos (71 – 80) Reportes Resumen enero – junio 2007	
	Oficios	
	Propuesta lotes piloto	
2007	Calendarios	Parotiditis
	Informes	
	Oficios	
	Propuesta de lotes piloto	
2008	Informes	Rubéola-Sarampión- Parotiditis
	Calendarios de trabajo	
	Oficios enviados a la Gerencia	
2009	Informes	Rubéola-Sarampión- Parotiditis
	Calendarios de trabajo	
	Oficios enviados a la Gerencia	
2010	Informes	Rubéola-Sarampión- Parotiditis
	Calendarios de trabajo	
	Oficios enviados a la Gerencia	
2011	Informes	Rubéola-Sarampión- Parotiditis
	Calendarios de trabajo	
	Oficios enviados a la Gerencia	