

Producción de vacuna DTP en las Américas¹

Akira Homma²

La investigación y el desarrollo de vacunas y otros productos biológicos han sido notables en el presente siglo en la Región de las Américas. La vacuna contra la meningitis meningocócica del serotipo B, la vacuna contra la hepatitis B mediante DNA recombinante y la vacuna de virus vivos atenuados contra la fiebre hemorrágica argentina son algunos de los ejemplos más recientes y destacables. Los avances tecnológicos en este campo han sido posibles gracias, entre otras cosas, al establecimiento de normas y procedimientos muy específicos y estrictos como las buenas prácticas de manufactura. Asimismo, las tecnologías de producción se han perfeccionado, lo cual ha aumentado sustancialmente su rendimiento y la pureza de los productos finales. El presente trabajo resume los resultados principales de una encuesta realizada en 13 laboratorios de la Región, con el propósito de analizar su capacidad tecnológica para producir la vacuna DTP. Los aspectos abordados en el mismo abarcan las características de su producción actual, la demanda de vacunas, su capacidad de satisfacerla, la formulación y el envase de las vacunas, las condiciones en que se encuentran las instalaciones y el control de calidad. Por último, se incluyen varias recomendaciones de diversa índole encaminadas a mejorar las actividades en este sector.

La mayor parte de los laboratorios productores de vacunas para uso humano en la Región fueron fundados a principios de este siglo y establecieron marcos históricos por las actividades desarrolladas en el control y la erradicación de enfermedades importantes para la salud pública.

Dentro de las actividades desarrolladas, además de la investigación biomédica, epidemiológica y biológica, muchas de estas instituciones también participaron en el desarrollo y producción de productos biológicos necesarios para los programas de control

de enfermedades y de medicina preventiva, produciendo sueros antitóxicos para uso terapéutico, antiponzoñosos y, más recientemente, vacunas bacterianas y víricas.

Sin embargo, la vacunación existe en la Región desde los inicios del siglo XIX, cuando se introdujo la técnica de la variolización, que consistía en inocular en la piel de individuos sanos las costras secas o el líquido de las pústulas de la forma benigna de la viruela (1).

Un importante adelanto tecnológico se produjo a finales del siglo XIX con el descubrimiento de Jenner. El observar que los ordeñadores de leche no se enfermaban de viruela y demostrar la protección conferida por el virus de la vacinia facilitaron el desarrollo de la primera vacuna de virus vivos atenuados. A principios del presente siglo, la tecnología perfeccionada para utilizar la multiplicación del virus vacunal en la piel de bovinos u ovinos fue transferida a varios laboratorios de nuestra Región.

¹ Una versión de este documento se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 1994, Vol. 28, No. 3, con el título "Technical analysis of the state of DTP vaccine production in Latin America and the Caribbean".

² Organización Panamericana de la Salud, Programa de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Salud. Dirección postal: 525 23rd St., N.W., Washington DC, 20037, Estados Unidos de América.

También se han llevado a cabo importantes desarrollos tecnológicos en el campo de los biológicos. A principios de este siglo, el Dr. Vital Brasil demostró la importancia de la especificidad del suero antiponzoñoso para el tratamiento de mordeduras por ofidios. Esta tecnología fue diseminada por todo el mundo y representó un avance significativo en el tratamiento de estos accidentes. Los Dres. Fuenzalida y Palacios (2), a mediados de los cincuenta, desarrollaron la tecnología de producción de la vacuna antirrábica en cerebro de ratones recién nacidos, que por su simplicidad, disponibilidad de los insumos de producción, alta eficacia y baja reatogenicidad, es todavía utilizada por los laboratorios de la Región. En la Fundación Rockefeller, con participación de investigadores de la Región, se desarrolló la vacuna contra la fiebre amarilla (cepa 17D) (3).

Los investigadores cubanos desarrollaron la tecnología de producción de las vacunas contra la meningitis meningocócica serogrupo B (4) y contra la hepatitis B mediante DNA recombinante (5). Más recientemente, investigadores argentinos, junto con los del Walter Reed Army Research Institute de los Estados Unidos de América, elaboraron la vacuna de virus vivos atenuados contra la fiebre hemorrágica argentina (6). En Colombia, el Dr. Patarroyo y sus colaboradores han desarrollado una vacuna sintética antimalárica que se encuentra en las últimas fases de evaluación clínica (7).

LOS DESAFÍOS TECNOLÓGICOS DE LOS TIEMPOS ACTUALES

Durante las últimas dos décadas, la tecnología de producción de vacunas ha evolucionado muy rápidamente en varios aspectos. Por una parte, se han establecido normas y procedimientos muy específicos y estrictos como las "buenas prácticas de manufactura" (BPM) (8-12), que aseguran la producción de vacunas de buena calidad. Por otra, las tecnologías de producción se han perfeccionado para obtener mayor rendimiento y productos de mayor pureza.

Para cumplir con estas exigencias técnicas, los laboratorios de los países desarrollados y algunos de países en desarrollo han invertido grandes sumas de dinero en la modernización y construcción de nuevas instalaciones y en equipos más modernos y sofisticados.

A raíz de las altas inversiones requeridas, la complejidad técnica y el aumento de la competencia, hoy se observa una tendencia a la oligopolización de esta actividad y a la concentración del mercado en manos de un reducido número de grandes laboratorios productores. Por otro lado, también se contempla la globalización de las actividades tecnológicas y la formación de alianzas estratégicas que buscan compartir la tecnología, los productos y el mercado, para disminuir los costos del desarrollo y los riesgos de pérdida económica.

En el área del control de calidad surgió la necesidad de desarrollar técnicas más modernas, capaces de determinar con mayor exactitud la presencia de impurezas y caracterizar los diferentes componentes. Esto determinó la necesidad de disponer de equipos más modernos y especializados.

Todos los laboratorios productores de vacuna para uso humano en la Región son públicos y están, directa o indirectamente, subordinados a los gobiernos. Todas las vacunas utilizadas en el Programa Ampliado de Inmunización (BCG, DTP, DT, dT, OPV, sarampión), además de las vacunas contra la rabia (Fuenzalida y Palacios), fiebre amarilla, meningitis meningocócica serogrupo A, B, C, W y la vacuna recombinante contra hepatitis B, se producen en escala variada. Los pocos laboratorios privados productores de vacunas de uso humano son muy pequeños y no tienen impacto en el mercado.

En septiembre de 1990, en la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia, se subrayó que las vidas de millones de niños se podrían salvar mejorando la calidad de las vacunas y desarrollando nuevas vacunas de bajo precio para utilizarlas en los programas de salud pública. La comunidad científica y tecnológica y las agencias de fomento fueron convocadas para concentrar los esfuerzos en la con-

secución de este objetivo. Como resultado de ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Fundación Rockefeller organizaron el Programa "Iniciativa de Vacunas para Niños" (Children's Vaccine Initiative, CVI) (13).

Se identificó el desarrollo de varias tecnologías que están en proceso de aplicación. Una de ellas es la producción de la vacuna DTP perfeccionada y su utilización como base para nuevas combinaciones. Esta vacuna fue elegida a causa de su administración a niños de muy corta edad y también porque, probablemente, se utilizará durante muchos años.

Estas nuevas vacunas, perfeccionadas o combinadas con otros antígenos, ya se producen en varios laboratorios en los países desarrollados. Las cuestiones que se plantean son si los laboratorios de la Región están preparados tecnológicamente para participar en esta nueva fase de producción de vacunas perfeccionadas, cuáles son los principales problemas que obstaculizan las actividades productivas, y cuál es el potencial tecnológico existente y los nuevos mecanismos para intercambiar tecnologías. Lo fundamental es establecer mecanismos viables para inmunizar a 11 millones de niños que nacen cada año en la Región contra las enfermedades prevenibles por vacunación.

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS EN LA REGIÓN

Para obtener la información técnica y analizar la capacidad tecnológica de los 13 laboratorios productores de vacuna DTP existentes en la Región (Anexo I), recientemente se realizó una encuesta. Para ello, se efectuó una visita técnica a los laboratorios productores. Los resultados de estas visitas fueron presentados en la "Primera Reunión Regional sobre Vacuna DTP Mejorada y Combinaciones Basadas en la Vacuna DTP", realizada en Washington, DC, en septiembre de 1993, que fue organizada por el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) de la Organizaci

mericana de la Salud (OPS) en colaboración con la CVI.

A continuación se presentan los resultados de esta encuesta y el análisis correspondiente.

SITUACIÓN ACTUAL DE PRODUCCIÓN, PROYECCIONES Y DEMANDA DE VACUNA DTP EN LA REGIÓN

Los nueve países productores se agrupan según subregiones (cuadro 1). El grupo de los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Chile y Uruguay) tienen la mayor demanda y capacidad de producción proyectada. Cuba ha proyectado una producción por encima de sus necesidades y tiene planes de exportar vacunas. Las otras subregiones encontrarán el equilibrio entre la demanda y su capacidad de producción una vez cumplidas sus proyecciones.

El volumen de producción varía de un laboratorio a otro de 400 000 a 9 millones de dosis anuales. Aunque la capacidad instalada sea aproximadamente de 38,9 millones de dosis al año, en 1992 se produjeron solo 22,3 millones de dosis, lo que corresponde a 57,3% de la capacidad instalada. Esta producción representó 30,9% de la demanda de estos países productores (72,1 millones de dosis) y solamente 24,7% de la demanda en la Región, estimada en 90,2 millones de dosis.

Solo Chile y, recientemente, Venezuela tienen capacidad de producción para satisfacer la demanda. Por este motivo, casi todos los laboratorios en operación tienen planes de expandir sus producciones.

Algunos países, como Brasil y Cuba, están construyendo nuevas plantas de producción de vacunas bacterianas de gran envergadura, lo cual aumentará 4,6 veces la capacidad instalada actual y permitirá producir 177,5 millones de dosis. Las cifras de capacidad instalada se obtuvieron teniendo en cuenta las instalaciones y los equipos existentes, además de la posibilidad de mejorar el rendimiento de la producción. En el caso de Cuba, la planta de producción de vacunas se

CUADRO 1. Situación actual de producción, proyecciones y demanda de vacuna DTP en la Región de las Américas

País	Capacidad instalada actual ($\times 10^6$ dosis)	Producción actual (1992) ($\times 10^6$ dosis)	Producción proyectada ($\times 10^6$ dosis)	Demanda* ($\times 10^6$ dosis)
Argentina†	2,0	0,4	3,0	5,8
Brasil‡	3,5	3,5	60,0	32,0
Chile	6,0	2,5	12,0	2,4
Uruguay	0,4	...	1,0	0,5
Cuba	60,0	1,4
Ecuador	2,5	0,9	8,0	2,4
Colombia	3,5	2,8	3,5	6,5
Venezuela§	12,0	3,2	15,0	4,1
México	9,0	9,0	15,0	17,0
Total	38,9	22,3	177,5	72,1

* Calculada a partir de 3 dosis en el primer año, más un refuerzo a los 15-18 meses y una pérdida de 50%

† Argentina tiene dos productores.

‡ Brasil tiene tres productores, de los cuales solo uno está produciendo en la actualidad.

§ Informaciones presentadas durante la "primera reunión regional sobre vacuna DTP mejorada y combinaciones basadas en la vacuna DTP" indican que Venezuela ha logrado el autoabastecimiento para la vacuna DTP

^{||} Demanda total de los países productores (la demanda total de la Región es de $90,2 \times 10^6$ dosis)

encuentra en la fase final de organización y hay planes de iniciar la producción antes de fines de 1993. Su capacidad de producción se ha estimado en 60 millones de dosis de DTP. En el Brasil, un laboratorio expandió su planta y acaba de inaugurar una de las instalaciones de producción. Además, las inversiones en la construcción de otros dos laboratorios aumentarán la capacidad actual de 3,5 millones a 60 millones de dosis. Estos dos nuevos laboratorios iniciarán sus actividades en el transcurso de 1994. Es importante tener en cuenta que estas nuevas plantas se crearon para producir diferentes antígenos de acuerdo con la necesidad de vacunas del país o de la Región. Ello significa que estas plantas se encuentran en condiciones de producir otras vacunas bacterianas además de los componentes de la vacuna DTP.

Con las nuevas plantas en operación, Brasil, Cuba, Chile, México y Venezuela tendrán capacidad de autoabastecerse y atender toda la demanda de la Región, y quizás producir en exceso. Sin embargo, la adopción del componente pertusis acelular, en el cual solo se utilizan algunos componentes antigénicos de la bacteria, requerirá mucha mayor capacidad de producción, lo que cambiará la situación de producción de DTP proyectada.

ESTADO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LOS LABORATORIOS PRODUCTORES DE VACUNA DTP Y SUS COMPONENTES EN LA REGIÓN

De los nueve laboratorios que funcionan en la Región, solo siete producen todos los componentes de la vacuna DTP; dos laboratorios producen el componente diftérico y el tetánico y formulan la vacuna dupla DT o dT. Estos laboratorios suspendieron la producción del componente pertusis por problemas técnicos. Es importante destacar que un laboratorio solo produce un componente, el toxoide tetánico, con una producción anual de 20 millones de dosis.

CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN ACTUAL Y PROYECTADA DE DTP Y SUS COMPONENTES EN LA REGIÓN

En el cuadro 2, se presentan las cifras de producción de vacuna DTP y sus componentes, así como la capacidad actual de producción, la capacidad instalada actual y la ca-

CUADRO 2. Capacidad de producción actual y proyectada de DTP y sus componentes en la Región de las Américas en unidades de floculación (Lf), unidades opacimétricas (uop) y dosis

Laboratorio	Difteria ($\times 10^6$ Lf/año)		Tétanos ($\times 10^6$ Lf/año)		Pertusis ($\times 10^6$ uop/año)		DTP ($\times 10^6$ dosis/año)		Proyectada
	Instalada	Producción anual	Instalada	Producción anual	Instalada	Producción anual	Instalada	Producción anual	
1	10	2	28	20	0,5	...	0,5
2	30	25	24	24	15	9	1,5	0,4	2,5
3	350	250	540	350	150	64	3,5	3,5	20,0
4	500	350
5	20,0
6	20,0
7	120	60	60	60	48	32	3,5	2,8	3,5
8	200	100	400	205	256	240	6,0	2,5	12,0
9	60,0
10	68	40	40	30	15	11	2,5	0,9	8,0
11	800	340	900	690	600	375	9,0	9,0	15,0
12	16	12	12	9	0,4	...	1,0
13	180	90	200	80	320	128	12,0	3,2	15,0
Total	1 774	919	2 704	1 818	1 404	859	38,9	22,3	177,5

pacidad de producción proyectada de algunos laboratorios. Los datos de capacidad proyectada ayudarán a entender la capacidad global de producción de DTP.

La producción del componente diftérico representó una utilización media de 51,8% de la capacidad instalada existente, con variaciones entre los laboratorios de 20% a 80%. Para el componente tetánico, esto representó una utilización media de 67,2%, con variaciones entre 40% y 100%. La producción del componente pertusis se suspendió en dos laboratorios por problemas técnicos y en los restantes laboratorios la producción representó una utilización media de 61,2% de la capacidad instalada existente, con variaciones entre 40% y 94%. El total de producción de DTP representó la utilización de 57,3% de la capacidad instalada en la Región.

Estos resultados tan dispares en relación con la capacidad instalada y la producción demuestran la existencia de diversos problemas técnicos. Algunos laboratorios no disponen de ninguna reserva técnica de producción, ya que utilizan al máximo su capacidad de producción. En otros, la producción es tan baja que además de problemas tecnológicos pueden estar afrontando incongruencias en la producción capaces de comprometer la calidad de la vacuna.

FORMULACIÓN DE LA VACUNA DTP PRODUCIDA EN LA REGIÓN

La formulación de la vacuna DTP es muy heterogénea en cuanto a la concentración de los antígenos. El factor diftérico varía de 7,5 a 30 unidades de floculación (Lf), el componente tetánico, entre 2,5 y 20 Lf/dosis, y el componente pertusis, de 8 a 16 unidades opacimétricas (uop).

Aunque las concentraciones de los componentes de las formulaciones cumplen las normas de la Organización Mundial de la Salud (concentraciones de toxoide diftérico < 30 Lf/dosis, de toxoide tetánico < 25 Lf/dosis y de pertusis < 40 uop/dosis) (14), sería importante determinar los supuestos técnico-científicos utilizados para definir estas con-

centraciones de antígenos. Las concentraciones de los antígenos de la vacuna DTP deben ofrecer la seguridad de que 100% de los lotes formulados con esta concentración sean aprobados en las pruebas de potencia para cada antígeno. Es posible que el empleo de las distintas concentraciones de los antígenos diftéricos y tetánicos esté relacionado con la adopción de distintas pruebas de potencia utilizadas en la Región (como las de la OMS y las de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA)) y la carencia de una vacuna de referencia para estas pruebas. La concentración de aluminio y timerosal son similares en todos los laboratorios. Solo un laboratorio produce vacuna DTP de 1 ml por dosis, y los restantes, de 0,5 ml por dosis.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DEL COMPONENTE DIFTÉRICO EN LA REGIÓN (15)

En 1992, los nueve laboratorios mencionados anteriormente produjeron 919 millones de Lf con una capacidad instalada de 1 774 millones de Lf/año. La producción anual individual de los laboratorios varía entre 2 y 340 millones de Lf/año con una capacidad instalada que oscila entre 10 y 800 millones de Lf/año.

La cepa de *Corynebacterium diphtheriae* PW 8 se ha utilizado en todos los laboratorios, aunque su procedencia ha sido diversa y no existen antecedentes confiables de su origen ni de su capacidad de producción de toxina. La manutención de los lotes de trabajo también difiere entre ellos. Por ejemplo, tres laboratorios liofilizan las cepas y otros las mantienen por congelación. Estas diferencias pueden explicar parcialmente las variaciones de rendimiento entre los laboratorios. Por ello, los laboratorios con baja producción deberían considerar la adopción de una cepa de origen conocido y con una alta producción de toxina en el método de cultivo utilizado.

Todos los laboratorios utilizan el concepto de lote semilla, aunque la cepa que reciben corresponde generalmente al lote de tra-

bajo de los laboratorios que se la suministran. Es muy importante establecer el control microbiológico y bioquímico, así como definir otras características de la cepa semilla antes de introducirla en la rutina de producción.

La mayor parte de los laboratorios (siete) todavía utilizan el cultivo estático (existen dos medios de cultivo, estático o por fermentador). El volumen de producción por cultivo estático varía entre 20 y 70 litros por operación, y los rendimientos, entre 70 y 120 Lf/ml. El volumen del medio de cultivo por fermentador es, respectivamente, de 250 y 700 litros en los dos laboratorios que utilizan este método. La concentración del antígeno diftérico obtenida con el método de fermentación es muy baja (50 y 85 Lf/ml) y en los grandes laboratorios privados, de unos 200 Lf/ml. Para mejorar esta producción, es preciso considerar algunos de los siguientes factores:

- la adopción de la cepa que mejor se adapte al proceso de cultivo en profundidad;
- el medio de cultivo y sus componentes no deben inhibir la producción de toxina y su capacidad de producir una gran cantidad de biomasa se debe controlar;
- las condiciones y parámetros de cultivo en reactores; geometría del fermentador; volumen de medio de cultivo; agitación y velocidad de rotación de la hélice; cantidad de oxígeno disuelto; cantidad y calidad del antiespumante; cantidad y calidad de inóculo; pH; tiempo de fermentación.

El proceso de separación de la biomasa está bastante diversificado. Solo dos laboratorios han adoptado el sistema cerrado; uno utiliza la centrifugación de flujo continuo, y el otro, la filtración tangencial. La centrífuga de copos es utilizada por dos laboratorios. Los demás utilizan la filtración, ya sea por membrana, prensa o gravedad en papel de filtro. Se recomienda el uso de circuitos cerrados para el procesamiento de los cultivos y biomasa, ya que evitan la exposición del producto al ambiente y facilitan el cumplimiento de las BPM.

La detoxificación se realiza en casi todos los laboratorios (siete) después de la separación de masa bacteriana; uno de ellos usando la toxina concentrada, y otro con las células presentes. Este último procedimiento, aunque es más seguro, puede disminuir el rendimiento de producción de este componente. La concentración de la anatoxina se consigue por ultrafiltración en membranas de porosidad de 10 000 daltons en ocho laboratorios y de 30 000 daltons en un solo laboratorio. Todos los laboratorios purifican por precipitación con sulfato de amonio, aunque varían en el número de veces que realizan las precipitaciones.

Una técnica alternativa es filtrar el cultivo, para luego concentrar por ultrafiltros de 30 000 daltons, filtrar en medio estéril y detoxificar, agregando un aminoácido (glicina o lisina) junto con el formaldehído para prevenir la reversión de la toxina.

El rendimiento total del proceso de producción de toxoide diftérico en los laboratorios varía entre 25 y 77%. El bajo rendimiento (25%) refleja la utilización de tecnología inadecuada y obsoleta en las diferentes etapas del proceso de producción, pues el rendimiento se debería mantener siempre por encima de 70%.

La pureza del toxoide producido ha variado de 930 a 1 780 Lf/mg de nitrógeno proteico. Solo tres de los nueve laboratorios consiguen obtener el nivel de pureza mínima de 1 500 Lf/mg de nitrógeno proteico requerido por las normas de la OMS, pero las vacunas preparadas con este toxoide fueron liberadas por el Control Nacional para uso rutinario en los programas de vacunación. No existen registros de reversión del toxoide diftérico.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DEL COMPONENTE TETÁNICO EN LA REGIÓN (16)

Los 10 laboratorios produjeron, en 1992, 1 818 millones de Lf con una capacidad instalada de 2 704 millones de Lf/año. Su producción individual anual varía entre 9 y 690

millones de Lf/año para una capacidad instalada de 12 a 900 millones Lf/año. La cepa utilizada es la misma en todos ellos, si bien la procedencia y las formas de manutención son distintas. Los comentarios hechos en relación con la cepa diftérica también son aplicables a la cepa *Clostridium tetani*, que se utiliza en la producción del toxoide tetánico. Seis laboratorios utilizan el método estático, con un volumen de producción que varía entre 40 y 150 litros, con un rendimiento apenas regular en cuatro laboratorios, que obtienen entre 40 Lf y 60 Lf. En dos de los otros laboratorios se obtienen títulos mayores (iguales o mayores de 90 Lf/ml). Cuatro laboratorios utilizan fermentadores con volúmenes de medio de cultivo que oscilan entre 300 y 600 litros. El título de la toxina tetánica obtenida es muy bajo (título medio de 40 Lf/ml en un laboratorio). Solo un laboratorio obtiene toxina tetánica con un título de 90 Lf/ml.

Para mejorar las condiciones de producción de esta toxina, debe tomarse en cuenta el método que se está utilizando y los siguientes factores: la cepa utilizada y el método de conservación del lote semilla; el medio de cultivo y los componentes utilizados en la producción: fuente de nitrógeno, carbono, etc., método de esterilización, y las condiciones de cultivo, agitación, pH, temperatura, etc.

La separación de la biomasa se realiza de diversas formas, que son similares a las del componente diftérico. Solo un laboratorio ha adoptado la filtración tangencial en circuito cerrado, que es el método más moderno y el que permite mejores rendimientos de producción. Dos laboratorios detoxifican en el producto concentrado y los restantes, en presencia de células. Con el fin de disminuir la pérdida de la toxina tetánica en la detoxificación, sería aconsejable filtrarla antes de colocarla en la estufa. Para ello es necesario disponer, como medida de seguridad, de sistemas de separación de la biomasa en circuitos cerrados. La concentración de la anatoxina se efectúa por ultrafiltración en membranas de 10 000 daltons en cinco laboratorios y de 30 000 daltons en los restantes. La etapa final de purificación se lleva a cabo con pre-

cipitación por sulfato de amonio. La diálisis se efectúa en nueve laboratorios. Solo uno purifica por cromatografía.

Una técnica alternativa es centrifugar o filtrar los cultivos en circuitos cerrados, ultrafiltrar por membrana de 30 000 daltons para concentrar la toxina, filtrar en medio estéril y detoxificar la toxina, agregando glicina junto con el formaldehído. En un laboratorio, el rendimiento de todo el proceso de producción es muy bajo (26%). Seis laboratorios consiguen alcanzar un rendimiento por encima de 60%, lo cual se considera como el mínimo que debería obtenerse.

La pureza alcanzada varía entre 700 y 2 000 Lf/mg de nitrógeno proteico. Siete laboratorios obtienen una pureza mayor de 1 000 Lf/mg de nitrógeno proteico, que es la requerida por las normas de la OMS. No existe ningún registro de reversión de anatoxina.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DEL COMPONENTE PERTUSIS EN LA REGIÓN (17)

En 1992, se produjeron 859 millones de uop con una capacidad instalada de 1 404 millones de uop/año. La producción anual individual de los laboratorios varió entre 9 y 375 millones de uop con una capacidad instalada de 15 a 600 millones de uop.

En la Región se utilizan diferentes cepas de *Bordetella pertussis* de diversas procedencias. Los comentarios hechos anteriormente sobre las cepas diftérica y tetánica se aplican también a la selección de la cepa para producción del componente pertusis. Las cepas utilizadas en las vacunas celulares han de tener todos los aglutinógenos de Preston. Como estos no se determinan con facilidad, solo deben utilizarse cepas procedentes de laboratorios que puedan certificar la presencia de esos aglutinógenos. Inmediatamente después de la llegada de la cepa al laboratorio productor, este debe multiplicarla con los menores pases posibles y constituir el lote de semilla liofilizada. Es deseable determinar nuevamente la presencia de sus aglutinógenos. En la Región, uno de los laboratorios uti-

liza una sola cepa, y es de fundamental importancia saber si esta contiene todos los aglutinógenos necesarios para desarrollar una vacuna pertusis efectiva.

Los medios de cultivo varían de acuerdo con el método de cultivo del microorganismo, ya sea estático o por fermentadores. En los tres laboratorios que emplean el método estático, el volumen de cultivo ha variado de 20 a 40,5 litros, a pesar de que la concentración de antígeno obtenida es relativamente alta y ha variado entre 150 y 400 uop/ml. El uso de botellas limita notablemente el volumen de producción. En los que utilizan fermentadores, el volumen del medio de cultivo oscila entre 30 y 950 litros y la concentración, entre 35 y 90 uop/ml. Esta última concentración obtenida se encuentra por encima de la media y, si se confirma la congruencia de este resultado, sería importante que los restantes laboratorios adopten el mismo método y la misma tecnología para obtener esa concentración de masa bacteriana.

En tres laboratorios, la separación de la biomasa producida en fermentador se realiza por precipitación ácida (ácido cítrico), técnica a la que se ha atribuido un aumento de la toxicidad. Solo dos laboratorios han adoptado el sistema de circuito cerrado, utilizando centrifugación continua o filtración tangencial. Este método debería elegirse para obtener un producto de mejor calidad.

El proceso de detoxificación es variado. En tres laboratorios se emplea el calor y el timerosal; dos usan el formaldehído, y dos emplean solamente el timerosal. En este proceso es importante adoptar un método validado, que produzca resultados reproducibles, que no aumente la toxicidad y mantenga la capacidad inmunogénica.

Uno de los laboratorios obtuvo un bajo rendimiento en todo el proceso de producción (45%) y cuatro de ellos, más de 80%, lo que puede considerarse un buen resultado. Sin embargo, el componente pertusis presenta problemas técnicos más importantes en la producción de DTP. En el momento de la visita, dos laboratorios de DTP habían suspendido la producción de este componente.

FORMULACIÓN DE LA VACUNA DTP

Solo tres de los ocho laboratorios tienen el área de formulación independiente y dedicada específicamente a esta actividad. Además, tienen características de área bio-limpia, como requieren las normas de BPM (8, 9). Es decir, la entrada a esta área está restringida al personal que trabaja directamente en estas actividades (tienen barreras de protección, aire filtrado por filtro HEPA (High Efficacy Particulate Air), presión positiva y el personal utiliza ropa esterilizada).

El significado de los conceptos de lote y sublote varían en distintas zonas de la Región. Solo tres productores utilizan el concepto de lote establecido por las normas de la OMS en la formulación de la vacuna (14). Casi ningún laboratorio dispone de tanques para formulación de lotes voluminosos.

De acuerdo con la OMS, todos los componentes y el adyuvante se mezclan en un tanque de formulación. A continuación, la vacuna se homogeniza y posteriormente se dispensa en sublotes. Sin embargo, la mayor parte de los laboratorios hacen la formulación de un lote en varios frascos de 20 ó 30 litros, añadiendo el concentrado de cada componente y el adyuvante, y considerando a este grupo de frascos como un único lote. Según las normas de la OMS, cada uno de estos frascos se considera un lote, con lo cual el número de lotes es muy elevado. La complejidad de la operación y las distintas manipulaciones que requiere este proceso aumentan la probabilidad de contaminación y dificultan el control de calidad. En la Región, en 1992 se produjeron, según los productores, 157 "lotes" de DTP. Sin embargo, de acuerdo con la definición de lote, fueron 776. Según las normas de la OMS, en vez de 157 pruebas de potencia de la vacuna de la difteria, 157 de la del tétanos y 157 de la del pertusis, se deberían hacer 776 pruebas de cada componente. Por lo tanto, es fundamental que se adopten tecnologías más adecuadas en el proceso de formulación.

Solo tres laboratorios utilizan el concepto de sublotes de la OMS. El adyuvante de

fosfato de aluminio se emplea en cuatro laboratorios, mientras que los otros cinco utilizan el adyuvante de hidróxido de aluminio. Cuatro laboratorios importan de Dinamarca el gel de hidróxido de aluminio.

ENVASE DE LA VACUNA DTP

El cuadro 3 presenta información sobre las instalaciones y el sistema de envase de los laboratorios. Todos ellos, con excepción de uno, tienen un área independiente de envase de vacuna, aunque cinco no son biolimpias. Solo cuatro tienen un sistema de envasado con áreas biolimpias, de acuerdo con las normas establecidas por las BPM.

En relación con el sistema de envase, un solo laboratorio utiliza el sistema manual; los demás utilizan el sistema semiautomático y automático, si bien la capacidad de los equipos varían entre 1 000 envases/hora y 12 000 envases/hora. El porcentaje de utilización de la capacidad del equipo de envase varía considerablemente, cuando se calcula sobre la base de trabajo de 4 horas, 5 días por semana, 40 semanas por año. Ello totaliza un uso de 800 horas/año. Estas cifras indican la exigencia de subutilización de los equipos en algunos laboratorios, al menos cuando se analiza en función de la producción actual.

La mayor parte de los laboratorios producen envases de multidosas, incluido uno que los produce de 40 dosis. Esta presentación es inadecuada por el alto riesgo de contaminación asociado con las múltiples punciones, además del desperdicio que se puede producir. Dos laboratorios producen envases de unidosas, uno de ellos de plástico.

CONDICIONES DE LAS INSTALACIONES DE LOS 13 LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN DE DTP (18, 19)

Bodega o depósito

La bodega o el depósito de cuatro laboratorios se construyeron específicamente para este fin y están bien organizados. Cuatro tienen bodegas que fueron adaptadas para

CUADRO 3. Envase de la vacuna DTP, tipo de área, sistema y capacidad de envase (SCE), capacidad instalada y presentación de la vacuna en los laboratorios visitados

Laboratorio	Tipo de área		(SCE) C × 10 ³ /hora	Capacidad instalada al año		Uso del envase (%) [*]	Presentación del envase
	Independiente	Biolimpia		Envase (× 10 ⁶)	Producción (dosis × 10 ⁶)		
1	SI	No	A (3)	2,4	0,0	0	Multidosas
2	SI	No	A (1)	0,8	0,4	5	Multidosas
3	SI	SI	A (12/4,4)	9,6/3,5	3,5	4/100 [†]	Multidosas/unidosas
7	SI	No	A (3)	2,4	2,8	120 [†]	Unidosas
8	SI	SI	A (2)	1,6	2,5	16	Multidosas
10	No	No	M (0,2)	0,16	0,9	14 [‡]	Multidosas
11 [§]	SI	SI	A (5)	4,0	9,0	23	Multidosas
12	SI	No	A (1,6)	1,4	0,0	0	Multidosas
13	SI	SI	A (5)	4,0	3,2	8	Multidosas

^{*} Considerando 10 dosis de DTP por envase, excepto donde se indique.

[†] Una dosis por val. El 120% correspondiente al laboratorio 7 se debió a que el equipo de envasado funcionó durante más de 800 horas, para estimar la capacidad de envase de

viales anual instalada.

[‡] 40 dosis por envase.

[§] Sistema de envase en reorganización

ese objetivo y sus condiciones son adecuadas. Uno de los laboratorios tiene la bodega adaptada, aunque no cumple con su propósito, ya que es muy pequeña y se encuentra en un local inadecuado. Uno de los laboratorios no tiene área de bodega o de depósito y los insumos, equipos y materiales de laboratorio están dispersados en varios laboratorios y pasillos. La bodega es parte esencial de las actividades de producción, y sin ella es imposible administrar el material, controlar entradas y salidas, la cuarentena, la liberación, así como la permanencia de material. Las bodegas de ocho laboratorios estaban en buenas condiciones de mantenimiento y dos, en malas condiciones.

Área de producción

De los 10 laboratorios en funcionamiento, dos tienen el área de producción de antígenos específicamente diseñada para producción y cumplen con los requisitos de BPM. Es decir, tienen flujo de trabajo adecuado, un área biolimpia y disponen de barreras de protección. En un laboratorio se trabaja en un área adaptada, y sus condiciones de trabajo son adecuadas. Siete laboratorios tienen áreas adaptadas, pero sin condiciones adecuadas de trabajo; es decir, no presentan el flujo de trabajo adecuado, el material estéril y contaminado se entrecruzan, no disponen de barreras de protección, y afrontan varios problemas técnicos de difícil solución. De los 10 laboratorios que funcionan en la actualidad, en cinco las condiciones de trabajo son buenas.

Los tres laboratorios que están en proceso de organización se han diseñado específicamente y cumplen con todas las normas internacionales exigidas para instalaciones de producción de antígenos destinados a vacunas para uso humano.

Área de formulación

Uno de los nueve laboratorios fue diseñado para ese fin, otro adaptó un área adecuada para esa finalidad, y otro hizo lo mismo con resultados poco satisfactorios. Seis labo-

ratorios no tienen un área específica de formulación de vacunas, lo cual constituye una situación potencialmente peligrosa. Dos laboratorios poseen un área de formulación en buenas condiciones de mantenimiento. El área de formulación de vacunas de los tres laboratorios que se están organizando se ha diseñado específicamente para este propósito.

Área de envase

Las áreas de envase de dos de los ocho laboratorios funcionantes que disponían de esa área fueron específicamente diseñadas con esa finalidad, aunque una de ellas no es adecuada. Dos laboratorios tienen áreas adaptadas que cumplen los requisitos técnicos y cuatro adaptarán un área sin cumplir con todos los requisitos establecidos. Cinco laboratorios tienen el área de envase en buenas condiciones de mantenimiento, y los cuatro laboratorios que están organizando esta área siguen un diseño específico y cumplen con todas las especificaciones.

Cámaras frías

Por lo general las cámaras frías, utilizadas para almacenaje de insumos, vacunas en granel, vacunas en cuarentena y vacunas liberadas, están específicamente diseñadas y bien mantenidas. Dos tienen un diseño inespecífico, son muy pequeñas y sirven para almacenar diversos materiales.

Bioterios de cría de animales de laboratorio

Cinco de los laboratorios tienen un bioterio construido con ese objetivo. Uno de ellos está diseñado específicamente, pero no es adecuado desde el punto de vista técnico. Cuatro laboratorios tienen bioterios bien adaptados a sus necesidades, y otros dos los adaptaron, aunque sus condiciones son inadecuadas. Siete laboratorios en funcionamiento tienen los bioterios en buenas condiciones de mantenimiento. No obstante, el

problema de carencia de animales de laboratorio, especialmente de animales con control genético y microbiológico, que son esenciales para las pruebas de control de calidad de las vacunas y sus componentes, es grave.

Personal

Uno de los requisitos de BPM para el personal de producción de vacuna es la existencia de un programa de salud para monitorizar constantemente su salud. Todos los laboratorios, con la excepción de dos, tienen establecido un programa de salud específico para su personal (cuadro 4) y, por lo general, utilizan el servicio médico asignado para todo el instituto. El programa de entrenamiento técnico funciona regularmente en todos los laboratorios a excepción de dos. En cinco de los laboratorios se imparten cursos sobre bioseguridad (20) y uno notificó que en sus instalaciones nunca se había dictado un curso de BPM al personal de producción. Es preciso que el personal de laboratorio tenga bien claras las responsabilidades e incluso cambie sus actitudes y pueda aplicar los conocimientos teóricos en la práctica. En varios laboratorios

que han ofrecido cursos de BPM no se aplicaban las normas de BPM.

El personal asignado al área de producción varía en los distintos laboratorios según la complejidad de producción. Existen laboratorios que producen un solo componente, otros, dos, y otros, además de la vacuna DTP también producen otras vacunas para uso humano. Asimismo, los laboratorios que ya estaban organizando la producción de DTP ya tenían profesionales asignados para esta función. Tres laboratorios tienen entre 15 y 20 personas asignadas a producción; tres de 44 a 82 y siete, entre 100 y 197. Siete cuentan con una sección de investigación y desarrollo, y el número de personas asignadas a esta actividad varía entre 2 y 176. Sin embargo, pocos han elaborado proyectos de investigación y desarrollo específicos en vacunas, porque forman parte de institutos nacionales con responsabilidades en áreas generales de salud.

El número de personas asignadas a actividades de control de calidad varía de 3 a 50. Un laboratorio tiene más personal en control de calidad que en producción. Esta variabilidad está relacionada con el funcionamiento del control de calidad y la función que desarrolla el personal dentro de la institución.

CUADRO 4. Programas de salud y capacitación ofrecidos al personal de los 13 laboratorios visitados

Laboratorio	Programa de salud	Capacitación			Personas asignadas			Total en la institución
		Técnica	Bioseguridad	BPM	Producción	Investigación y desarrollo	Control de calidad	
1	No	Sí	Sí	Sí	44	...	5*	68
2	Sí	Sí	No	Sí	20	...	17*	59
3	Sí	Sí	No	Sí	142	45	36	760
4	Sí	No	No	Sí	15	3	22	...
5	Sí	Sí	Sí	Sí	164	11	33	253
6	Sí	Sí	Sí	Sí	156	8	12	436
7	Sí	No	No	Sí	100	...	10*	500
8	Sí	Sí	Sí	Sí	82	2	23	503
9	Sí	Sí	Sí	Sí	165	176	47	503
10	No	Sí	Sí	Sí	51
11	Sí	Sí	Sí	Sí	197	8	50	342
12	Sí	Sí	Sí	No	20	—	4*	...
13	Sí	Sí	No	Sí	122	—	3	148
Total					1 278	253	262	3 649

* No organizado como control interno.

CONTROL DE CALIDAD EN LOS LABORATORIOS PRODUCTORES DE DTP

De los nueve laboratorios que se encuentran en funcionamiento, en cuatro el control de calidad es interno e independiente del área de producción, como recomiendan las normas internacionales y de la OMS. En esos nueve laboratorios, el personal de producción realiza pruebas de control de calidad. Aunque no se pueden eliminar algunas pruebas de control de procesos, por la necesidad de tomar una decisión rápida, la responsabilidad final de la calidad de los productos intermedios y finales es del control de calidad interno del laboratorio de producción. Ocho laboratorios aplican las normas de control de calidad de la OMS e incorporan las de otros países y las de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América. Un laboratorio utiliza normas propias del país. Dos laboratorios efectúan el control de calidad de todos los insumos utilizados en la producción. Cuatro de ellos controlan parcialmente los insumos.

La documentación del lote de vacuna está organizada en un solo archivo en seis de los laboratorios visitados. Tres tienen los documentos archivados de forma incompleta y en locales diferentes.

Es importante resaltar que la responsabilidad del productor no acaba con la producción y distribución de la vacuna. El productor es responsable de los problemas que puedan surgir al utilizar una vacuna de mala calidad, baja potencia o contaminada y de las reacciones adversas que suelen ocurrir con vacunas inapropiadas. Para asegurar la buena calidad del producto final es fundamental que la producción cumpla con las normas establecidas.

SITUACIÓN DEL CONTROL INTERNO DE CALIDAD, NACIONAL Y DE REFERENCIA

De los tres laboratorios que se están organizando, dos ya disponen de control de ca-

lidad interno. En un laboratorio productor no existe control de calidad interno ni de los productos intermedios; incluso el producto final se hace en el laboratorio de control de calidad nacional. De los nueve países que producen vacuna DTP, tres no tienen control de calidad nacional. Solo un laboratorio efectúa sistemáticamente el control de calidad de referencia externo de la vacuna DTP (21,22).

CONCLUSIONES

La larga tradición de producción de vacunas forma parte del desarrollo histórico de la salud pública de la Región. En los últimos años, solo el Instituto Nacional de Salud Pública de Chile ha conseguido producir congruentemente la vacuna DTP para poder autoabastecer la demanda del país. Recientemente, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de Venezuela ha logrado alcanzar un nivel de producción capaz de autoabastecer al país. Sin embargo, Brasil, México y Cuba están haciendo un gran esfuerzo e invirtiendo recursos de los gobiernos, para construir plantas modernas específicamente diseñadas para las actividades de producción de vacunas para uso humano, cumpliendo con todos los requisitos técnicos exigidos por las normas internacionales y de la OMS. Si bien algunos laboratorios modernizarán sus instalaciones, otros están encontrando grandes dificultades, incluso en sus actividades de producción.

Para cambiar esta situación, se deberían considerar algunas de las siguientes acciones:

1. Como todos los laboratorios productores de vacunas de la Región dependen directa o indirectamente de los gobiernos, deberían conseguir el compromiso político de los gobiernos para realizar esta actividad. Este compromiso debe acompañarse de un plan director, que contenga proyectos de corto, mediano y largo plazo, defina los productos y asegure las inversiones necesarias para alcanzar los objetivos propuestos.

- Los gobiernos de algunos países ya han definido una política para esta actividad y unos pocos han creado un programa de autoabastecimiento de vacunas esenciales y elaborado planes de inversión a corto y mediano plazo para modernizar los laboratorios de producción y control de calidad.
2. Los países que realizan actividades de producción de vacunas deberían establecer la autoridad nacional de control, con funciones reguladoras del registro de productos y licencia de laboratorios y, si es posible, el laboratorio nacional de control de calidad. Si no es posible crear este último por falta de fondos, la autoridad nacional de control debería establecer formas alternativas de probar las vacunas antes de comercializarlas. El desarrollo de la red de laboratorios de control de calidad es una alternativa válida para apoyar a los países que todavía no han organizado el sistema de control de calidad.
 3. Preocupa la existencia de laboratorios que no disponen de control interno. Esta actividad es esencial en una estructura de producción de vacunas y debería organizarse lo antes posible en aquellos que carecen de ella. Además, las actividades de garantía de calidad, las normas de bioseguridad y las BPM deberían incorporarse obligatoriamente a la rutina de los laboratorios.
 4. La mayor parte de las instituciones no poseen las características organizativas, administrativas y gerenciales capaces de asegurar la sustentación económica y financiera de la producción de biológicos. Solo tres laboratorios poseen estas formas administrativas descentralizadas y han realizado un estudio de costo-beneficio de las actividades de producción. La actividad de producción tiene características propias, que exigen disponer de una estructura organizativa propia. Los componentes que se enumeran a continuación son complementarios de la unidad específica de producción:
 - a. Unidad administrativa con mecanismos gerenciales flexibles y de rápida resolución. Es fundamental la existencia de sectores específicos como personal, administración de material de consumo e insumos, economía, etc., dependiendo de la complejidad de cada laboratorio. Es muy importante que los laboratorios puedan elaborar una política de personal con salarios compatibles y competitivos con el mercado privado, para estimular e incorporar nuevos talentos en aras del fortalecimiento institucional.
 - b. Unidad de control interno de calidad y sistema de garantía de calidad independiente de la producción y técnicamente preparada para prestar asesoramiento técnico a la producción.
 - c. Unidad de mantenimiento técnico necesaria para los equipos muy especializados que suelen existir en el área de producción.
 - d. Unidad de desarrollo tecnológico para apoyar a las actividades de producción y control de calidad.
 5. Como se dijo anteriormente, en cualquier otra actividad productiva es importante realizar estudios de costo-beneficio y de la viabilidad económica de las actividades de la producción. Los resultados de estos estudios pueden servir para corregir o definir el rumbo de las actividades. La producción debería ser autosustentable, capaz de recuperar el costo de las actividades e inversiones hechas, y de permitir la constante modernización de las instalaciones, equipos e inversiones en investigación y desarrollo. Por lo tanto, es muy importante que los laboratorios que tienen planes de expansión o inversión en nuevas plantas dispongan *a priori* de los resultados de estos estudios y de información sobre la calidad de la tecnología que van a utilizar, la selección y mantenimiento técnico de los equipos, el suministro de insumos de produc-

- ción elaborados localmente o importados, su mercadeo, etc. Como varios laboratorios estarán en condiciones de producir vacunas en cantidad y calidad suficientes para satisfacer la demanda de la Región, no parece válido mantener una actividad de producción sin contar con las condiciones de infraestructura y tecnología requeridas para este tipo de actividad.
6. La producción compartida constituye hoy día una actividad rutinaria en los laboratorios privados. La idea es aprovechar al máximo la capacidad técnica en un sector y buscar la complementación en otro laboratorio, lo cual aumenta la efectividad de las actividades. En la Región existen laboratorios que producen uno o dos componentes y la producción compartida parece ser la alternativa más lógica para solucionar este problema.
 7. Es importante establecer un sistema de certificación de los laboratorios en los que se trabaje en condiciones técnicas adecuadas para la producción, de tal forma que el laboratorio que reciba uno de estos componentes tenga asegurada la calidad del componente.
 8. El intercambio de información técnica entre los laboratorios de la Región no es adecuado. Por ello, es importante establecer mecanismos que fortalezcan el intercambio tecnológico, de experiencias, de cepas de producción, entrenamiento de personal, métodos, etc.
 9. El desarrollo tecnológico intenso que se observa en varios laboratorios de países desarrollados permite suponer que en poco tiempo ofrecerán nuevas vacunas de mejor calidad, pero más complejas desde el punto de vista tecnológico. Los laboratorios que deseen participar en esta nueva "revolución" tecnológica han de disponer de la capacidad técnica y científica suficiente para adoptar las nuevas tecnologías. Deberán disponer de instalaciones y equipos que cumplan con los requisitos internacionales de las BPM, la OMS

y los recursos humanos especializados. Además, los estudios preclínicos, clínicos y de campo necesarios para desarrollar las nuevas vacunas exigen tiempo e inversiones importantes. Esto va a requerir un largo período de maduración de los proyectos y, además, de una enorme inversión financiera, tareas difíciles para una sola institución. Por lo tanto, en la Región es necesario preparar un plan estratégico de desarrollo y producción de la vacuna perfeccionada DTP y de las combinaciones basadas en esta vacuna. Este plan debe buscar formas y mecanismos de cooperación técnica, desarrollo y producción compartidos, y criterios para la selección de los laboratorios participantes.

REFERENCIAS

1. Horsfall FL, Tamu I, eds. The poxvirus. En: *Viral and rickettsial infections of man*. Philadelphia: Lipincott; 1965;932-934.
2. Fuenzalida E, Palacios R. Un método mejorado para la preparación de la vacuna antirrábica. *Bol Inst Bacteriol Chile* 1955;8:3.
3. Homma A, ed. *Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinqüentenário da Introdução da Cepa 17D no Brasil, Rio de Janeiro, 15 a 19 de maio de 1988*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Bio-Manguinhos; 1988.
4. Sierra GVG, Campa HC, Varcárcel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *Natl Inst Public Health Ann* 1991;14:195-207.
5. Julião O, González A, Ramírez V, et al. Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra hepatitis B comparando dos esquemas. *Biomédica* 1991;11:71-83.
6. Barrera Oro JG, McKee Jr. KT. Hacia una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. *Bol Oficina Sanit Panam* 1992; 112:296-305.
7. Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *P. falciparum* malaria. *Nature* 1988;332:158-161.
8. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. *Good manufacturing practices for biological products*. Geneva: WHO; 1992. (Technical Report Series, 822, Annex 1, 20-30).

9. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products*. Geneva: WHO; 1992. (Technical Report Series, 823, Annex 1, 14-79).
10. Willig SH, Stoker JR, eds. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control, Third Edition*. New York: Marcell Deker; 1992.
11. US Government Printing Office. *Code of Federal Regulations*. Title 21, parts 200-211, Sub-chapter C-Drugs: General. Washington, DC; Government Printing Office; 1993.
12. Dent NJ, ed. *Implementing International Good Practices*. Buffalo Grove: Interpharm Press, Inc; 1993.
13. Mitchell VS, Philipose NM, Sanford JP, eds. *The Children's Vaccine Initiative: Achieving the Vision*. Washington, DC: National Academy Press; 1993.
14. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 30º Informe. *Normas para la anatoxina diftérica, la vacuna antipertusis, la anatoxina tetánica y las vacunas combinadas*. Ginebra: OMS; 1990. (Serie de Informes Técnicos, 800, Anexo 2).
15. World Health Organization. Manual for the Production and Control of Vaccines: Diphtheria Toxoid. Geneva: WHO; 1977. (Documento no publicado BLG/UNDP/77.1 rev.1).
16. World Health Organization. Manual for the Production and Control of Vaccines: Tetanus Toxoid. Geneva: WHO; 1977. (Documento no publicado BLG/UNDP/77.2 rev.1).
17. World Health Organization. Manual for the Production and Control of Vaccines: Pertussis Vaccine. Geneva: WHO; 1977. (Documento no publicado BLG/UNDP/77.3 rev.1).
18. Organización Mundial de la Salud. *Normas para sustancias biológicas. Normas generales para fábricas y laboratorios de inspección. Informe de un Grupo de Expertos de la OMS*. Ginebra: OMS; 1966. (Serie de Informes Técnicos, 323, Anexo 1, 11-23).
19. World Health Organization. Manual for the design, equipping and staffing of facilities for production and quality control of bacterial vaccines. Geneva: WHO; 1978. (Documento no publicado BLG/UNDP/78.1).
20. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual, Second Edition*. Geneva, WHO; 1993.
21. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. *Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products*. Geneva: WHO; 1992. (Technical Report Series, 822, Annex 2:31-46).
22. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 31º Informe. *La inspección nacional de vacunas y sueros. Guía para la prestación de servicios técnicos*. Ginebra: OMS; 1981. (Serie de Informes Técnicos, 658, Anexo 11: 305-320).

ANEXO I. Países y laboratorios que producen vacunas

Argentina	Instituto Malbrán Laboratorio Central de Salud Pública de La Plata
Brasil	Instituto Butantan Instituto de Tecnología em Inmunobiológicos (Bio-Manguinhos/FIOCRUZ) Instituto de Tecnología de Paraná/Paraná Instituto Vital Brasil (productor de TT)
Chile	Instituto de Salud Pública
Colombia	Instituto Nacional de Salud
Cuba	Instituto Finlay
Ecuador	Instituto de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez"
México	Gerencia General de Biológicos y Reactivos y el Instituto Nacional de Higiene
Uruguay	Instituto de Higiene "Dr. Arnaldo Berta"/Universidad de la República
Venezuela	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ABSTRACT

Production of DPT Vaccine in the Americas

Notable advances have been made in the Region of the Americas with regard to research on and development of vaccines and other biological products during this century. Vaccine against group B meningococcal meningitis, hepatitis B vaccine made with recombinant DNA technology, and the live attenuated virus vaccine against Argentine hemorrhagic fever are some recent and noteworthy examples. Technological advances in this field have been made possible by, among other things, the establish-

ment of very strict and specific rules and procedures, such as those known as "good manufacturing practices." Likewise, production techniques have been improved, which has substantially increased output as well as the purity of the final products. This article summarizes the main results of a survey done in 13 laboratories in the Region. The survey's purpose was to analyze these laboratories' technological capacity to produce DPT vaccine. The article discusses current production characteristics, demand for vaccines, the capacity available to satisfy that demand, formulation and packaging of vaccines, the condition of manufacturing plants, and quality control. Recommendations pertaining to various aspects of vaccine production are included, with a view toward improving activities in this sector.

Universidad de Oxford Curso sobre Epidemiología y Control de Enfermedades Infecciosas

Fechas: 11 a 29 de septiembre de 1995.

Lugar: Oxford, Inglaterra.

Este curso intensivo, titulado "Enfoques Modernos en Epidemiología y Control de Enfermedades Infecciosas", es la 5ª edición del curso que organiza el Centro de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Oxford. Se centrará básicamente en cuatro temas: 1) dinámica poblacional de las enfermedades infecciosas; 2) aplicación a enfermedades concretas (SIDA y otras ETS; sarampión e infecciones inmunoprevenibles; paludismo y otras enfermedades transmitidas por vectores; helmintiasis, filarías y esquistosomiasis; glosopeda y otras zoonosis); 3) métodos cuantitativos, y 4) política de salud pública.

El máximo de alumnos serán 20 y las actividades docentes incluirán clases teóricas, prácticas y trabajos de grupo, con uso intensivo de computadoras para las tareas prácticas.

Información:

Sharon Bridgeman, Program Secretary
Continuing Professional Development Centre
Department for Continuing Education, University of Oxford
1 Wellington Square, Oxford, OX1 2JA, Reino Unido.
Teléfono: +44(1865)270286. Fax: +44(1865)270284.
Correo electrónico: cpdmail@vax.ox.ac.uk.