

Biomanufactura de vacunas

Una revisión narrativa

Luis Ayala¹, Enrique Aragón⁴, Enrique Álvarez², Saul Barrera³, Diana Sevillano³, Gustavo Salgado⁵

¹Unidad de Ensayos Clínicos, ²Unidad Registro de Productos Farmacéuticos, ³Unidad de Inspección, Fiscalización y Buenas Prácticas, ⁴Unidad de control de calidad ⁵Intendencia de vigilancia
Superintendencia de Regulación Sanitaria

revista@srs.gob.sv

Revisión Narrativa

Recibido:
18 octubre de 2024

Aceptado:
11 noviembre de 2024

Publicado:
15 Agosto de 2025

Resumen

Antecedentes. La fabricación de las vacunas es un proceso fiscalizado y en continua evaluación, por las autoridades regulatorias a través del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, para respaldar su seguridad y eficacia, y que puedan ser usadas en seres humanos, las cuales deben cumplir con altos estándares de calidad, tanto a nivel de la sustancia activa como del producto terminado. Así mismo, las plantas donde se realizan todos los procesos de fabricación deben cumplir con las requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Objetivos. Conocer los procesos de fabricación de sustancias antigénicas de acuerdo con los tipos de vacunas y describir las características de las instalaciones de una planta de biomanufactura de vacunas. **Método.** Se utilizó como metodología para la revisión una búsqueda de artículos y literatura de carácter científico en los motores de búsqueda PubMed, Cochrane, Google Scholar y Preprints, centrados en la Biomanufactura de vacunas.

Discusión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y las agencias reguladoras de medicamentos establecen una serie de normas o instrucciones para la obtención de los antígenos para las vacunas en las diferentes plataformas, así como para las plantas donde se realiza la fabricación final, además de los componentes de la formulación y control de calidad necesarios para proporcionar vacunas seguras y eficaces a los pacientes.

Conclusiones. La biomanufactura de vacunas es un proceso de suma importancia para los sistemas de salud pública ya que con la inmunización se logra salvar muchas vidas alrededor del mundo, así como disminuir costos de atención de enfermedades actuales y emergentes, y aporta a la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: Vacuna, Upstream, Downstream, Biomanufactura, Planta de biomanufactura

Introducción

Las vacunas son una de las herramientas de intervención en salud pública con mayor eficacia para el control de enfermedades, fundamentada en las evidencias obtenidas de las fases clínicas de desarrollo, como lo son estudios preclínicos, estudios fase I, II y III. De acuerdo a las estadísticas actuales salvan alrededor de cuatro millones de personas al año, logrando extender por más tiempo, y de forma más saludable, la esperanza de vida de las personas que son inmunizadas (Gobierno de Canadá, 2024).

Las vacunas son preparaciones que contienen antígenos capaces de inducir una inmunidad específica y activa en el ser humano frente a un agente infectante, o la toxina o el antígeno elaborados por él (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2024). Con la terapia se logra que el sistema inmune

genere anticuerpos a través de la inducción de los mecanismos innatos y de adaptación del sistema inmune, simulando la exposición frente a un agente patógeno específico, sin provocar la enfermedad característica de las bacterias o virus que contiene, ya sea de forma completa, pero muertos o atenuados; así como fragmentos de los mismos o sus antígenos, de tal forma que se disminuye el riesgo de inducir complicaciones graves a las personas a las que se les administra (World Health Organization (WHO), s.f.). El proceso de fabricación de las vacunas es complejo y se divide en dos grandes etapas, cada una con pasos a seguir bien definidos durante la ejecución de la misma: Upstream, primera etapa donde se realiza el cultivo y refabricación de las células con el antígeno o proteína de interés, bajo condiciones de almacenamiento, temperatura, aireación, pH y nutrientes controladas, para obtener resultados adecuados y comparables; Downstream, segunda etapa en el flujo de Biomanufactura, donde se realizan actividades de purificación, obteniéndose la sustancia activa a granel, libre de contaminantes, para posteriormente proceder a la formulación, adicionando excipientes necesarios para la estabilidad y administración de la vacuna. De igual manera, las instalaciones de las plantas de fabricación, deben estar diseñadas y adecuadas para lograr el objetivo de cada una de las etapas del desarrollo de las vacunas, de tal forma que sea eficiente y con productos de calidad. Por tal razón, durante el diseño y fabricación de la sustancia activa como del producto terminado deben seguirse una serie de directrices, normas y lineamientos que rigen la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, establecidas para garantizar la calidad de las vacunas destinadas al consumo humano, cumpliendo con especificaciones de identidad, concentración, pureza y potencia (Gómez et al, 2013).

Los objetivos de esta revisión han sido identificar los procesos de fabricación de las sustancias antigénicas de acuerdo con el tipo de vacuna, así como describir las características de las instalaciones de una planta de fabricación de medicamentos biológicos respecto a una planta de fabricación de medicamentos.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de artículos y literatura de carácter científico que se encuentran disponibles en los motores de búsqueda tales como: PubMed, Cochrane, Google Scholar y literatura gris proveniente de preprints, de los cuales

se trate el tema "Biomanufactura de vacunas". La búsqueda se realizó haciendo uso de las palabras clave "Biomanufactura", "upstream", "downstream" y "planta de biomanufactura". Asimismo, se han incluido publicaciones (reglamentos, lineamientos, regulaciones y libros en general) de entidades reguladoras, así como instituciones de referencia en la materia. La selección de los documentos citados se realizó por todos los investigadores, a través de la lectura completa, determinando así la utilidad para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Discusión

Las vacunas son un método de protección vital contra las enfermedades y uno de los mayores avances en la salud pública (Unicef, s.f.), con la inmunización se ha logrado salvar muchas vidas alrededor del mundo, su principal mecanismo de acción es a través de la activación del sistema inmune, formando anticuerpos que reaccionan ante enfermedades o microorganismos patógenos causantes de infecciones graves (Reyes González, 2022), así mismo, tienen un impacto positivo a nivel económico en todos los sistemas de salud.

Desarrollo preclínico y clínico de las vacunas

Las vacunas se evalúan minuciosamente revisando todos los datos de laboratorio preclínicos y clínicos, para verificar la seguridad, eficacia, pureza y potencia. Las vacunas que son aprobadas por las agencias reguladoras para la venta al público, muchas veces reciben solicitud para presentar estudios adicionales que permiten evaluar a fondo la vacuna, con la finalidad de resolver dudas que surgen durante la evaluación sobre la seguridad, la eficacia o los posibles efectos secundarios de la vacuna (Gómez et al, 2013).

Las vacunas antes de que puedan ser aplicadas en seres humanos, son evaluadas por medio de estudios preclínicos, los cuales pueden ser en animales de laboratorio como por ejemplo monos, ratones, o en células producidas en el mismo laboratorio para tal fin, con el objetivo de verificar la seguridad y, además, evaluar si es capaz de generar una respuesta inmune. Este tipo de ensayos sirve para determinar las dosis seguras y comenzar pruebas en seres humanos, pues con los resultados obtenidos los investigadores toman la decisión de modificar o mejorar la vacuna. Las vacunas que no producen respuesta inmune suficiente como prevenir la enfermedad objetivo no avanzan a la siguiente fase de desarrollo.

Las fases de investigación en seres humanos incluyen ensayos clínicos fase I, II y III (Instituto de Salud Pública (ISP), s.f.).

Fase I. Ensayos clínicos en los que se evalúa por primera vez en seres humanos la vacuna en desarrollo, el número de sujetos que reciben la intervención es pequeño, entre 20 a 80 personas. Los objetivos de esta fase son: verificar la seguridad y la tolerancia, así como la respuesta inmunológica y eficacia.

Fase II. En esta etapa del desarrollo de la vacuna el número de sujetos que son intervenidos es mayor, entre 100 a 500 sujetos, verificando la inmunogenicidad de los antígenos, y la seguridad. Esta etapa es importante ya que es donde se logra establecer la dosis, el tiempo de aplicación entre las dosis, así como la vía de administración.

Fase III. En los ensayos clínicos fase III el número de sujetos que reciben la intervención es mucho mayor, pueden ser miles de personas participando, en esta etapa se busca determinar la eficacia y seguridad de la formulación de los antígenos activos. Esta etapa es de mucha importancia porque es donde se pueden identificar los eventos adversos esperados o comunes.

Desarrollo de la sustancia activa

La fabricación de las vacunas es un proceso complejo conformado por distintas etapas, que requieren de muchos controles, a través del que se obtienen sustancias activas de calidad y seguras; en las vacunas, las sustancias activas se denominan antígenos (Gobierno de Canadá, 2022), o moléculas proteicas que al ingresar al cuerpo humano provocan una respuesta inmunitaria, pues el sistema inmunológico les detecta como agentes extraños, desencadenando la fabricación de anticuerpos que se unen al antígeno hasta neutralizarlo. Si en el futuro ingresa al cuerpo el microorganismo portador del antígeno contra el cual se ha realizado la inmunización, los anticuerpos generados por la vacuna podrán proteger al cuerpo previniendo el desarrollo de la enfermedad, o al menos, parte de los síntomas que dicho microorganismo provoca. Actualmente, los métodos de desarrollo y fabricación de vacunas se han diversificado gracias a los avances de la ciencia y la tecnología, estos pueden variar en función del tipo de antígeno que desea obtenerse y los materiales de partida utilizados, agrupándose en plataformas tecnológicas del desarrollo, según la fuente del *National Centre for Immunization Research*

Surveillance NCIRS, 2023 april:

Agente completo: virus o bacterias vivas, atenuados o debilitados que no provocan la enfermedad, pero induce la respuesta inmune deseada; o inactivados por agentes químicos o físicos.

- Proteicos: como subunidades componentes del antígeno de interés o partículas similares a un virus.
- Vectores virales: virus inofensivos modificados para incorporar los genes que codifican el antígeno de interés e ingresarlos a las células humanas para fabricación endógena del antígeno, dichas modificaciones no permiten que se multipliquen o se integren al genoma del huésped.
- Ácidos nucleicos: material genético que se ingresa a las células humanas, dichas secuencias codifican específicamente los antígenos de interés para su fabricación endógena (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

Vacunas de virus completos o bacterias completas.

Vacunas inactivadas

Es una de las primeras estrategias utilizadas para la fabricación de vacunas, cuya importancia prevalece en la actualidad, siendo uno de los métodos más utilizados para la fabricación de vacunas, ya que ha demostrado que funciona para tratar enfermedades que afectan a muchas personas (vacuna antigripal, vacuna antipoliomielítica, entre otras), y permite la fabricación a escala importante, pues la inactivación es llevada a cabo por medio de sustancias químicas, calor o radiación (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

Vacunas atenuadas

Para fabricar este tipo de vacunas se utilizan virus patógenos aún activos, pero que son debilitados, a manera de reducir su capacidad de provocar la enfermedad o sus estadios graves. Cabe destacar que la tecnología utilizada en este grupo de vacunas es muy similar al de las vacunas inactivadas (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

Vacunas basadas en vectores víricos

Para la fabricación de este tipo de vacunas se utilizan virus inocuos, los cuales permiten transportar un fragmento específico del virus patógeno de interés para que se pueda producir una respuesta inmune, pero, que no cause la enfermedad, contienen la información para reproducir los fragmentos específicos, funcionando como un vector, mediante el cual se introduce el fragmento de interés en los organismos (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

Vacunas que utiliza subunidad antigénica

Este tipo de vacunas utilizan la subunidad antigénica, los cuales son fragmentos específicos del agente patógeno de interés, la subunidad puede ser una proteína o en algunas ocasiones hidratos de carbono (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

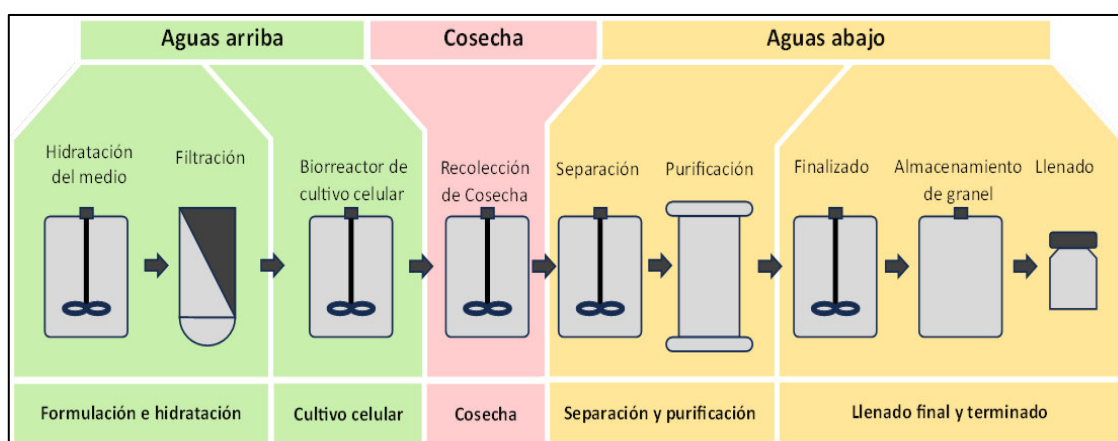
Vacunas fabricadas a partir de material genético o ácido nucleico

Este tipo de tecnología es una de los más nuevas para la fabricación de vacunas, en esta clase de vacunas se utiliza únicamente una secuencia de material genético, el cual proporciona la información para la fabricación de las proteínas de interés (Organización Mundial de la Salud (OMS), s.f.).

El proceso de fabricación involucra dos procesos: upstream (aguas arriba) y downstream (aguas abajo). Procesos Upstream y Downstream.

La fabricación de medicamentos biológicos, biotecnológicos y vacunas representa una de las contribuciones más significativas en la medicina moderna. Este proceso incluye varias etapas fundamentales, generalmente separadas en dos fases: superior e inferior. Cada fase tiene un impacto crucial en la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos finales (Venair, s.f), ver figura 1.

Figura 1: Diagrama de flujo de bioprocesos



Fuente: tomado de Collegedunia, bioprocesamiento, bioprocesamiento celular, ascendente y descendente. <https://collegedunia.com/exams/bioprocessing-biology-articleid-3817>

Procesos Upstream

Los procedimientos upstream constituyen el inicio de la manufactura biológica y se enfocan en la generación de las células que producirán el componente activo del fármaco. Esta fase comprende la elección de la cepa celular correcta, el acondicionamiento del medio de cultivo y las condiciones de crecimiento, elementos esenciales para asegurar un rendimiento óptimo (Gallardo J., s.f.).

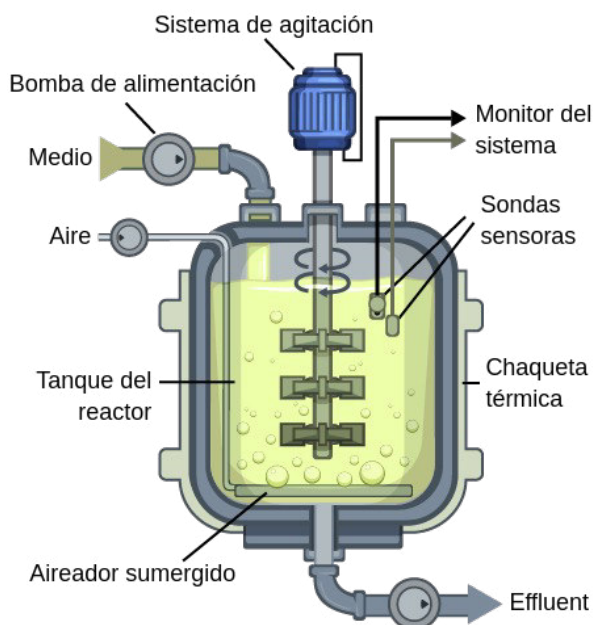
1. Selección de células: la elección del sistema celular es primordial para el éxito del proceso de manufactura. Los sistemas de fabricación pueden incluir:

a. Bacterias: E. coli es usualmente manejado debido a su rápido crecimiento y de fácil manejo genético, aunque carece de capacidades para realizar modificaciones postraduccionales (Gallardo J., s.f.).

b. Levaduras: estas proporcionan un equilibrio entre velocidad de crecimiento y capacidad para realizar ciertas modificaciones postraduccionales (Gallardo J., s.f.).

c. Células de mamífero: son utilizadas en proteínas que requieren modificaciones complejas, como glicosilación, que son esenciales para la actividad biológica (Gallardo J., s.f.).

2. Condiciones de cultivo: la optimización de las condiciones de cultivo es crucial. Esto incluye la formulación del medio, la regulación del pH, la temperatura y la agitación del biorreactor, ver figura 2. Las técnicas de control automatizado y monitoreo en tiempo real están revolucionando esta fase, permitiendo ajustes inmediatos para maximizar el rendimiento celular (Reyes L, s.f.).

Figura 2: Biorreactor o Fermentador

Fuente: – Labster, (s. f.)

3. Validación del proceso: la validación es esencial para asegurar que cada etapa produce un producto que cumple con las especificaciones requeridas. Esto implica realizar pruebas para verificar la estabilidad y productividad de las cepas utilizadas. La capacidad de escalar el proceso desde un laboratorio a una planta de fabricación industrial requiere un conocimiento profundo de la dinámica del cultivo celular (Walsh, 2013).

4. Desafíos en la escalabilidad: la transición de pequeñas instalaciones a fabricación a gran escala presenta desafíos únicos. Es vital que las condiciones del laboratorio se repliquen de manera efectiva en biorreactores más grandes. Esto puede implicar la implementación de modelos matemáticos y simulaciones para predecir cómo se comportarán las células bajo diferentes condiciones (Fahnert, B., et al. 2012).

Proceso Downstream

El proceso de downstream inicia una vez que se ha producido el principio activo. Esta etapa incluye la purificación, formulación y control de calidad del producto. Este proceso es indispensable para garantizar que el medicamento final sea seguro y eficaz (Venair, s.f.).

1. Purificación: la purificación del producto biológico es un paso crítico que se lleva a cabo mediante diversas técnicas. Estas pueden incluir:

a. Centrifugación: para separar células muertas y otros sólidos del líquido.

b. Filtración: para eliminar partículas más pequeñas que puedan estar presentes.

c. Cromatografía: este es un método común que se utiliza para separar proteínas basadas en sus características específicas, como tamaño, carga o afinidad. La cromatografía de afinidad, en particular, permite una separación altamente específica que es vital para la calidad del producto final (Janson, J, 2011).

2. Formulación: la formulación del producto es el siguiente paso crítico. Esta fase implica la adición de excipientes, estabilizantes y conservantes que ayudan a mantener la integridad del producto durante su almacenamiento y uso. La inmunogenicidad es especialmente relevante en el caso de vacunas, donde la respuesta inmune del paciente es fundamental (Boulanger, P., et al, 2014).

3. Control de calidad: los productos biológicos deben someterse a rigurosos controles de calidad para verificar su pureza, potencia y seguridad. Esto incluye pruebas de estabilidad, toxicidad y eficacia antes de su liberación para uso comercial. Las agencias regulatorias de alta vigilancia establecen estándares estrictos que deben cumplirse, asegurando que los productos sean seguros para la población.

Integración de Procesos Upstream y Downstream

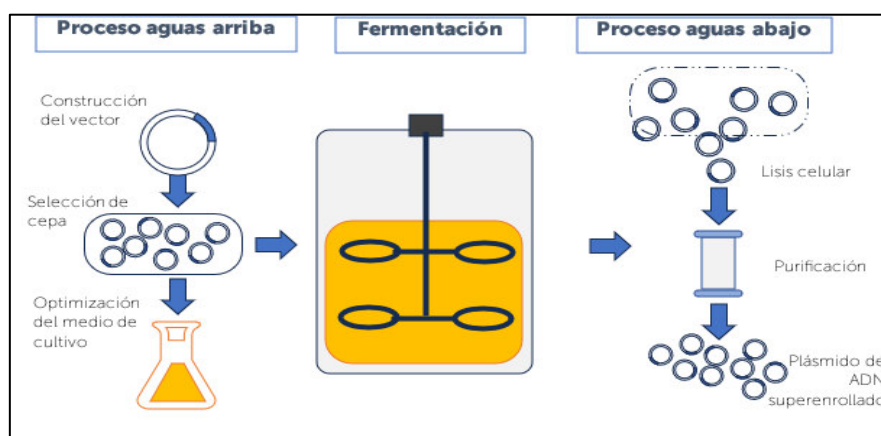
La integración de los procesos upstream y downstream (ver figura 3) es esencial para la eficiencia y la calidad de la fabricación. Un enfoque holístico permite a los fabricantes identificar áreas de mejora y optimizar cada etapa del proceso. El uso de tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial y el análisis de datos, puede facilitar esta integración, permitiendo una mejor gestión de los recursos y un aumento en la productividad.

1. Monitoreo y automatización: la implementación de tecnologías de monitoreo en tiempo real y automatización en la biomanufactura está transformando la industria.

Estas tecnologías permiten ajustes instantáneos en las condiciones de cultivo y purificación, lo que mejora la calidad del producto y reduce el tiempo de fabricación.

2. Investigación y desarrollo: la investigación continua en biotecnología está llevando a la creación de nuevos métodos de fabricación y purificación, así como a la mejora de las formulaciones. El desarrollo de nuevas plataformas de expresión y tecnologías de purificación puede reducir costos y aumentar la eficiencia.

Figura 3: Diagrama de flujo de bioproceso



Fuente: tomado de Collegedunia, bioprocesamiento, bioprocesamiento celular, ascendente y descendente.

<https://collegedunia.com/exams/bioprocessing-biology-articleid-3817>

Formulación

Posterior a la obtención del antígeno de interés pasa a la etapa de formulación, en la que se adicionan excipientes, para formar una mezcla que pueda garantizar la estabilidad, eficacia y seguridad de la vacuna, así como la potencia de esta a lo largo del tiempo. Hoy en día existe una variedad de tipos de formulación entre ellos: solución, suspensiones, así como la liofilización técnica que, retira el contenido de agua, lo que permite aumentar el tiempo de vida y la estabilidad de algunas vacunas (Single use Support. Pioneering Biopharma, s.f.). Entre los componentes (Instituto de Salud Pública (ISP), s.f.) que acompañan al antígeno, los cuales ayudan a mantener la eficacia de la vacuna durante el almacenamiento, tenemos, por ejemplo, al cloruro de magnesio, lactosa y sorbitol; además, contienen adyuvantes, como las sales de aluminio, cuya función es propiciar la fabricación de los anticuerpos contra la vacuna, de tal forma que pueden aumentar la respuesta inmune frente a los antígenos de la vacuna. También, en algunas vacunas se utilizan antibióticos en pequeñas cantidades en el proceso de fabricación, de forma preventiva contra la contaminación de las células del cultivo donde se dio origen al antígeno. Así mismo, se utilizan preservantes para eliminar posibles crecimientos bacterianos o fúngicos, que pudieran afectar la calidad de la vacuna, que son utilizados principalmente en vacunas para comercializarse en viales multidosis.

Control de calidad

¿Qué es control de calidad en la Biomanufactura de vacunas, productos biológicos y biotecnológicos, y en qué consiste?

El control de calidad es esencial para asegurar los resultados emitidos en un laboratorio en relación a las muestras que se analizan. Este proceso es sistemático y asegura que cada etapa del análisis sea revisada y ajustada, según sea necesario, para cumplir con estándares específicos. Sin un control de calidad efectivo, la precisión y la exactitud de los resultados pueden verse comprometidas, lo que podría llevar a la toma de decisiones incorrectas y, en última instancia, a la pérdida de confianza en los resultados del laboratorio (American Society for Testing and Materials, 2022). Para garantizar la fiabilidad de las pruebas en un laboratorio, es crucial cumplir con ciertos requisitos básicos, esto incluye la calibración regular de equipos, para asegurar

que los instrumentos proporcionan las medidas precisas. La validación de métodos es igualmente importante para confirmar que las técnicas empleadas son adecuadas para los objetivos de los análisis propuestos, incluida también la estrategia para el cumplimiento del estado validado; adicionalmente, se deben de llevar controles de calidad internos y una documentación detallada basada en un sistema de gestión de la calidad, que permita mantener la precisión y exactitud en los resultados obtenidos (International Organization for Standardization, 2021). Entre los métodos prácticos empleados en los laboratorios, se puede mencionar la cromatografía y la espectroscopía que son técnicas comunes utilizadas para el análisis de componentes químicos; además, los métodos de control de calidad, como el uso de controles positivos y negativos, son esenciales para verificar la precisión de las pruebas, la limpieza y desinfección regular de los equipos, junto con estrictos protocolos de seguridad, que son fundamentales para evitar la contaminación y garantizar un entorno de trabajo seguro y eficaz (Harris, D. C., 2015).

El control de calidad (CQ) en la Biomanufactura de vacunas y productos biológicos es crucial para asegurar la seguridad, eficacia y calidad del producto final, este proceso abarca múltiples aspectos, desde la formación del personal hasta el mantenimiento de los equipos y las auditorías.

A continuación, se exploran los diferentes componentes del control de calidad en este campo y su importancia.

• Personal

Debe estar altamente capacitado y calificado para garantizar la correcta implementación de los procedimientos de control de calidad (World Health Organization, 2020). También es importante una adecuada y exhaustiva formación del personal para garantizar que todos los procedimientos se realicen correctamente y se minimicen los errores, el personal debe tener la capacidad de identificar y corregir errores potenciales en el proceso de fabricación.

• Instalaciones

Previene la contaminación cruzada y asegura que las condiciones sean óptimas para la fabricación de vacunas y productos biológicos. Las instalaciones en las que se lleva a cabo la Biomanufactura deben cumplir con estrictos estándares de diseño y mantenimiento, para evitar la contaminación y asegurar un entorno de fabricación adecuada, la correcta gestión de las instalaciones es fundamental para garantizar la calidad y seguridad del producto final (Alosert, H. et al., 2022).

• Equipos

Los equipos utilizados deben ser calibrados y mantenidos regularmente para asegurar su correcto funcionamiento. Este proceso previene errores en la fabricación y aseguran la precisión de los resultados.

• Materiales

Los materiales deben cumplir con especificaciones estrictas para garantizar la calidad del producto final. El uso de materiales de alta pureza es esencial para evitar contaminaciones y garantizar la eficacia del producto biológico, los materiales utilizados en la Biomanufactura deben cumplir con los criterios establecidos para asegurar la integridad y eficacia del producto final, pues la gestión adecuada de los materiales es vital para prevenir contaminaciones y mantener la calidad del proceso.

• Muestreo

Este proceso debe ser representativo realizado y siguiendo los procedimientos estandarizados para asegurar la precisión de los resultados. Un muestreo adecuado es fundamental para obtener resultados representativos y fiables durante el control de calidad. El muestreo debe realizarse de manera que garantice representatividad del lote en estudio, esto es crucial para que los valores obtenidos y precisión de los resultados de las pruebas sean atribuible únicamente al producto.

• Auditorías

Las auditorías deben realizarse regularmente para evaluar el cumplimiento con los estándares de calidad y las buenas prácticas, lo cual permite identificar áreas de mejora y asegurar que todos los procesos cumplan con las regulaciones vigentes. Las revisiones regulares son esenciales para evaluar la conformidad con los estándares de calidad y las buenas prácticas, estas evaluaciones ayudan a identificar deficiencias y asegurar la mejora continua en el proceso de fabricación.

• Computadoras

Los sistemas informáticos deben ser validados y mantenidos para asegurar la integridad de los datos y la operación de los procesos. Una gestión adecuada de los sistemas informáticos asegura que los datos sean precisos y que los procesos de fabricación se lleven a cabo de manera eficiente (Alosert, H. et al., 2022). Los sistemas informáticos utilizados en la Biomanufactura deben ser validados y mantenidos para asegurar la integridad de los datos y la correcta operación de los procesos, la gestión adecuada de estos sistemas es esencial para mantener la calidad y eficiencia en la fabricación.

En la Biomanufactura de vacunas y productos biológicos, el control de calidad es crucial para asegurar que los productos cumplan con los estándares de pureza, eficacia y seguridad.

La mejora de los procesos de fabricación y la implementación de prácticas efectivas de verificación de las especificaciones de aprobación del lote, pueden contribuir significativamente a la mejora de los procesos. Estas prácticas incluyen la garantía de que los materiales y los productos terminados cumplen con los requisitos de pureza requeridos, la identificación y resolución de problemas antes de que se conviertan en problemas mayores, y la reducción del riesgo de retiros de productos y quejas de los clientes. Por ende, la mejora de los productos biotecnológicos se logra a través del cumplimiento de las buenas prácticas de control de calidad, la implementación de buenas prácticas en la formación del personal, el mantenimiento de las instalaciones y equipos, la gestión de materiales, el muestreo, las auditorías y la gestión de sistemas informáticos contribuye a la precisión y fiabilidad de los resultados y a la mejora continua del proceso de fabricación.

Algunos de los métodos específicos de control de calidad en la Biomanufactura de vacunas y productos biológicos, como las pruebas de impurezas, análisis químicos y pruebas de caracterización, son:

- **Pruebas de impurezas y sustancias relacionadas.** Las pruebas para detectar impurezas y sustancias relacionadas son fundamentales para garantizar la pureza del producto, los métodos incluyen pruebas de identificación por espectroscopía FTIR y análisis químicos, así como pruebas de límites para metales pesados
- **Pruebas de límites para metales pesados.** Las pruebas de límites para metales pesados se pueden realizar mediante métodos químicos tradicionales o técnicas avanzadas como ICP (Espectrometría de Plasma Acoplado Inductivamente) o ICP-MS (Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente).
- **Microscopía óptica.** La microscopía óptica es una técnica clásica para evaluar la distribución del tamaño de partículas mediante la observación directa de las partículas bajo un microscopio (Malvern Instruments, 2022).
- **Difracción de láser.** La difracción de láser es una técnica moderna para medir la distribución del tamaño de partículas, proporcionando datos precisos y reproducibles sobre la dimensión de las partículas en una muestra.
- **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).** La DSC se utiliza para evaluar las propiedades térmicas de los productos, proporcionando información sobre el punto de fusión y la cristalinidad, este análisis es crucial para caracterizar la estabilidad y pureza del producto (Rigaku, 2021).
- **Resonancia Magnética Nuclear (NMR).** La NMR proporciona información sobre la estructura molecular y la composición química de los productos, ayudando a caracterizar y verificar la pureza (Schering, 2022).

En resumen, el control de calidad en la Biomanufactura de vacunas y productos biotecnológicos no solo garantiza la seguridad y eficacia de los productos finales, sino que también fortalece la confianza en los procesos de fabricación. La implementación rigurosa de prácticas de calidad en áreas clave como el personal, las instalaciones, los equipos y los sistemas de auditoría asegura que cada lote de producto cumpla con los más altos estándares. A través de la constante validación y mejora de estos procedimientos, las empresas farmacéuticas pueden no solo mantener la calidad, sino también, optimizar la eficiencia de sus operaciones, minimizando riesgos y maximizando la confianza de los productos que fabrica.

Diseño de instalaciones de una planta de fabricación de medicamentos biológicos para uso humano

Tal como se indica en el Annex 2 WHO good manufacturing practices for biological products Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 822, las buenas prácticas de fabricación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para productos farmacéuticos estériles definen y establecen, la clase/grado requerido para áreas limpias, para realizar la fabricación de materiales estériles, de acuerdo con las operaciones realizadas, incluido el llenado aséptico final. Además, para abordar los procesos de fabricación específicos involucrados en la fabricación de productos biológicos, y en particular vacunas, se puede utilizar el documento de orientación de la OMS sobre la vigilancia ambiental de las salas limpias en las instalaciones de fabricación de vacunas: puntos a considerar para los fabricantes de vacunas humanas para desarrollar los requisitos de clasificación ambiental para los procesos de fabricación de productos biológicos (World Health Organization [WHO], s.f.).

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el Anexo 2, de su Guía para la Fabricación de Sustancias Activas Biológicas y Medicamentos Biológicos para Uso Humano, se indica que al contrario de los medicamentos convencionales (productos farmacéuticos de uso cotidiano), que se fabrican utilizando técnicas químicas y físicas capaces de un elevado grado de consistencia, la fabricación de medicamentos biológicos implica procesos y materiales, tales como cultivo de células o la extracción de organismos vivos, que debido a la variabilidad inherente de los mismos supone que a su vez que la naturaleza y propiedades de los subproductos obtenidos puede variar. En línea con lo anterior, también el diseño de las instalaciones de fabricación de vacunas cambiará en función del tipo de vacuna que se desea producir (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], 2018).

Una instalación de vacunas cGMP puede fabricar (Isobox Systems sl, 2021)

- Vacunas inactivadas
- Vacunas vivas atenuadas
- Vacunas de ARN mensajero (ARNm)
- Vacunas de subunidades, recombinantes, de polisacáridos, de partículas similares a virus (VLP) y conjugadas
- Vacunas de toxoides
- Vacunas de vectores virales
- Vacunas de ADN

Así mismo, es necesario adaptar el grado de control ambiental de partículas y contaminación microbiana de los locales de fabricación de acuerdo a la sustancia activa, los productos intermedios o el producto final, la etapa de fabricación, el potencial nivel de contaminación de los materiales de partida y los riesgos asociados al producto. El programa de monitoreo ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para la detección de microorganismos específicos (mohos, levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso del análisis de riesgo de calidad. En consecuencia, las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y la especificación ambiental de las áreas deben diseñarse para prevenir la contaminación externa de los productos, dado que, esto es más adecuado que la detección y eliminación de la misma; aunque es probable que la contaminación llegue a ser evidente durante procesos como la fermentación y cultivos celulares (AEMPS, 2018). El diseño debe también cumplir con normativas estrictas de Buenas Prácticas de Manufactura y otras normativas internacionales de referencia,

que garanticen la calidad y seguridad de estos productos que suelen contener proteínas terapéuticas, inmunógenos y otros biológicos, procurando las condiciones adecuadas para su fabricación, manipulación y almacenamiento. Para esto, es necesario tomar en cuenta algunos elementos como:

- Tipo de vacunas a producir
- Niveles de bioseguridad (BSL), de acuerdo a los agentes de interés o vectores utilizados
- Clasificaciones ISO/requisitos GMP adecuados para área blanca de vacunas
- Fase del proceso (I+D, fases preclínica y clínica, fabricación a gran escala)
- Dimensiones, equipamiento dentro de la sala, número de personas que intervienen en el proceso
- Capacidad de fabricación de vacunas/número de dosis que se espera producir, entre otros

Los aspectos claves en el diseño de tales instalaciones, según lo indicado en el Anexo 2

Fabricación de sustancias activas biológicas y medicamentos biológicos para uso humano (AEMPS, 2018) y Annex 2, WHO, good manufacturing practices for biological products reemplazo del Annex 1 of WHO, Technical Report Series, No. 822., (WHO (s.f.)):

• *"Deben usarse áreas de fabricación dedicadas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el ambiente de fabricación. Deben usarse áreas de fabricación dedicadas para la fabricación de organismos patógenos (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4)".*

• *"Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, construidas y mantenidas de forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las distintas áreas de fabricación y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe considerarse, en base a los principios de la Gestión de Riesgos de Calidad, el uso de sistemas de aire de un solo paso".*

• *"Deben utilizarse áreas de presión positiva para el procesamiento de productos estériles, pero puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el punto de exposición a patógenos, por razones de contención. En caso de usarse áreas de presión negativa, o cabinas de seguridad para el procesamiento aséptico de materiales que entrañen un riesgo específico (por ejemplo, patógenos) dichas áreas deben estar rodeadas por una zona limpia de presión positiva de grado adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y monitorizadas de forma continua mediante sistemas de alarma adecuados".*

- “La contención primaria, debe estar diseñada y ser revisada periódicamente para asegurar la prevención del escape de agentes biológicos en el entorno inmediato de trabajo”.
- “Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan ser neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de contaminación cruzada”.
- “Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso”.
- “El equipo de contención primaria debe diseñarse y calificarse inicialmente para garantizar su integridad, a fin de garantizar que se evite el escape de agentes biológicos y/o materiales al área de trabajo inmediata y al ambiente exterior. Posteriormente, de acuerdo con las directrices pertinentes y los principios de gestión de riesgos de seguridad, se deben realizar pruebas periódicas para garantizar que el equipo se encuentre en condiciones de funcionamiento adecuadas”.
- “Cuando sea necesario filtrar el aire de extracción, se debe garantizar el cambio seguro de los filtros o se deben utilizar carcasas tipo bolsa dentro de bolsa. Una vez retirados, los filtros se deben descontaminar y destruir adecuadamente. Además de la filtración HEPA, se pueden considerar otras tecnologías de inactivación, como la inactivación por calor y la depuración por vapor para el aire de extracción, a fin de garantizar la inactivación eficaz de los organismos patógenos de los grupos de riesgo de bioseguridad 3 y/o 4” (WHO (s.f.))
- “Siempre que sea posible, deben utilizarse los sistemas de “limpieza in-situ” y “vapor in-situ” (“esterilización in-situ”). Las válvulas de los tanques de fermentación deben ser completamente esterilizables por vapor” (AEMPS, 2018).
- “Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos, las materias primas relevantes/críticas (tales como medios de cultivo o tampones) tienen que medirse o pesarse durante el proceso de fabricación”.

La fabricación de vacunas a nivel local es una oportunidad de crecimiento para el país, tanto en el ámbito educativo, al incorporar nuevas carreras, como en el ámbito laboral, ya que es una oportunidad de desarrollo nacional que puede traer mucho conocimiento y fuentes de empleo. En el ámbito de salud pública, también repercute de manera positiva, ya que las vacunas son la mejor herramienta para prevenir enfermedades y disminuir el uso de antibióticos; y a nivel de la región, al alcanzar independencia farmacéutica, nos permitirá un acceso equitativo para toda la población en el momento oportuno.

Conclusión

La fabricación de las vacunas a través de cualquier plataforma representa un proceso complejo, que requiere de la combinación tecnológica y farmacotécnica y que, además, es fiscalizado por las agencias reguladoras, debiendo adherirse al estricto cumplimiento de las normativas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), ya que las vacunas son una herramienta importante para los sistemas de salud pública en el tratamiento y prevención de enfermedades existentes y emergentes, es por ello la importancia de que estas sean seguras, eficaces y de calidad y que también se garantice el acceso igualitario de las vacunas para toda la población. Considerando la aparición de nuevas enfermedades en los últimos años, como la pandemia de COVID-19, se vuelve una necesidad imperante invertir en la independencia farmacéutica y fortalecer la investigación y desarrollo de la fabricación de vacunas, así como de la infraestructura de fabricación, que permita realizar un mejor manejo de futuras enfermedades y proteger la salud pública de una forma más efectiva a nivel mundial.

Referencias

1. Canadá, G. A. (2024, 7 de octubre). Immunization in developing countries. GAC. https://www.international.gc.ca/world-monde/issues_development_enjeux_developpement/global_health-sante_mondiale/immunization-vaccination.aspx?lang=eng
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024, 8 de enero). Vacunas. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/>
3. World Health Organization. Vaccines and immunization. (s. f.), de <https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization>.
4. Gomez, P. L., Robinson, J. M., & Rogalewicz, J. A. (2013). 4—Vaccine manufacturing. En S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, & P. A. Offit (Eds.), *Vaccines (Sixth Edition)* (pp. 44-57). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0090-5.00019-7>
5. Unicef. (s.f.). Inmunización. <https://www.unicef.org/es/inmunizacion>
6. Reyes González, P. L. (2022). Percepción de los padres sobre la vacunación infantil: Parents' perception of

- child vaccination. *Más Vita*, 4(2), 50-63. <https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0128>
7. Instituto de Salud Pública (ISP). (s.f.). Fases de desarrollo de las vacunas. <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/fases-de-desarrollo-de-las-vacunas/>
 8. Canadá, NRC (2022, 5 de abril). ¿Cómo se producen las vacunas en el Centro de Fabricación de Biológicos? <https://nrc.canada.ca/en/stories/how-are-vaccines-produced-biologics-manufacturing-centre>
 9. National Centre for Immunization Research Surveillance NCIRS. (2023 abril). Vaccine Platforms. <https://ncirs.org.au/vaccine-platforms>.
 10. World Health Organization (s.f.). Vaccines and immunization. Los distintos tipos de vacunas que existen. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
 11. Venair. (s.f). Procesos Upstream vs Downstream en la Biomanufactura. Venair., <https://venair.com/es/blog/articulos/upstream-downstream>
 12. José Gallardo. (s.f.). DISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS BIOLÓGICAS. <https://www.farmaindustrial.com/require/archivos/articulos/descarga/XRShuYeu1sY5TnJz65HR9aQr.pdf>
 13. Reyes L.A. (s.f.). Etapas para la fermentación de un proceso biotecnológico. https://www.academia.edu/45576526/ETAPAS_PARA_LA_FERMENTACION_DE_UN_PROCESO_BIOTECNOLOGICO.orte
 14. Walsh, G. (2013). *Biopharmaceuticals: Biochemistry and biotechnology*. John Wiley & Sons. <https://books.google.com.ec/books?id=D7WQBtdm6alC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
 15. Fahnert, B., et al. (2012). "Challenges in the Production of Biopharmaceuticals: A Review." *Biotechnology Advances*, 30(2), 203-216.
 16. Janson, J.-C. (2011). *Protein purification: Principles, high resolution methods, and applications*. John Wiley & Sons. [https://books.google.com.sv/books?hl=es&lr=&id=QilGEQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=6.%09Janson,+J.-C.+\(2016\).+Protein+Purification:+Principles,+High-resolution+Methods,+and+Applications.+Elsevier.&ots=spA7X6ZYDN&sig=4ISB5DdPSTY1KuzoD5PUGRiX4PE#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.sv/books?hl=es&lr=&id=QilGEQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=6.%09Janson,+J.-C.+(2016).+Protein+Purification:+Principles,+High-resolution+Methods,+and+Applications.+Elsevier.&ots=spA7X6ZYDN&sig=4ISB5DdPSTY1KuzoD5PUGRiX4PE#v=onepage&q&f=false)
 17. Boulanger, P., et al. (2014). "Formulation and Delivery of Biologics." *Advances in Drug Delivery Reviews*, 66, 290-297.
 18. Single use Support. Pioneering Biopharma (s. f), Steps in vaccine manufacturing & what support is needed? <http://www.susupport.com/knowledge/vaccines/steps-vaccine-manufacturing>
 19. Instituto de Salud Pública (ISP). (s.f.). Componentes de las vacunas. <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/componentes/#:~:text=Ejemplos%20de%20agentes%20estabilizadores%20son,lactosa%20sorbitol%20y%20sorbitol%20gelatina>.
 20. American Society for Testing and Materials. (2022). Standard guide for quality control. ASTM International. <https://www.astm.org>.
 21. International Organization for Standardization. (2021). ISO 17025: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO. <https://www.iso.org>
 22. Harris, D. C. (2015). *Quantitative chemical analysis* (9th ed.). W.H. Freeman and Company.
 23. World Health Organization. (2020). Good manufacturing practices for biological products. WHO.
 24. Alosert, H., Savery, J., Rheume, J., Cheeks, M., Turner, R., Spencer, C., S Farid, S., & Goldrick, S. (2022). Data integrity within the biopharmaceutical sector in the era of Industry 4.0. *Biotechnology journal*, 17(6), e2100609. <https://doi.org/10.1002/biot.202100609>
 25. Malvern Instruments. (2022). Laser diffraction particle size analysis. Malvern Instruments. <https://www.malvernpanalytical.com>
 26. Rigaku. (2021). Differential scanning calorimetry (DSC) for material characterization. Rigaku. <https://www.rigaku.com>
 27. Schering. (2022). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy for structural analysis. Schering. <https://www.schering.com>
 28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2018, 23 de agosto). Anexo 2. Fabricación de sustancias activas biológicas y medicamentos biológicos para uso humano. https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/15_anexo-2b.pdf
 29. Isobox Systems sl. (2021, mayo 26). Diseño de instalaciones para fabricación de vacunas—Isobox Systems—Salas blancas %. Isobox Systems - Salas blancas. <https://www.isoboxsystems.com/disenio-de-instalaciones-de-fabricacion-de-vacunas/>
 30. World Health Organization. (s.f.) Annex 2 WHO good manufacturing practices for biological products Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 822. <https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/gmp/annex-2-who-good-manufacturing-practices-for-biological-products.pdf>