



# PROCEASEP 2022

11no. Taller Internacional  
de Procesamiento Aséptico en la Industria  
Biofarmacéutica



---

## LIBRO DE RESÚMENES

---

2-6 de Mayo de 2022,  
Hotel Iberostar Selection  
Varadero, Cuba

En sus últimas ediciones, **PROCEASEP** se ha reafirmado como uno de los eventos más importantes para los especialistas y técnicos que en Cuba trabajan en la industria biofarmacéutica siendo una oportunidad única de discusión con expertos de clase mundial las últimas tendencias en la producción y las regulaciones de los procesos.

## **Principales tópicos de discusión:**

### Diseño y construcción de áreas limpias. Modernización de áreas envejecidas

- Actualización de sistemas de acondicionamiento de aire.
- Acabados y mejoras constructivas.
- Automatización de equipos y procesos.

### Control de la contaminación en áreas limpias

- Requerimientos de personal y programas de capacitación.
- Buenas prácticas de cualificación y supervisión.
- Métodos alternativos de detección de microorganismos.
- Implementación del programa de monitoreo ambiental basado en el riesgo.

### Track and Trace. Sistemas de Trazabilidad y Rastreo

- Regulaciones existentes y futuras.
- Proceso de serialización. Generación de un código de identificación único a una unidad de venta. Equipos de serialización diseñados especialmente para la industria farmacéutica. Requisitos funcionales del proceso (control de unicidad de códigos, conciliación de códigos, etc.)
- Proceso de agregación. Tipos y equipos de agregación.
- Proceso de deserialización y desagregación.
- Modelo jerárquico de los diferentes niveles.
- Validación y calificación de los sistemas.
- Cadena de frío en la industria farmacéutica.

### Aplicaciones de los materiales de un solo uso (desechables) en los procesos de producción de productos parenterales

- Diseño de procesos productivos con el uso de desechables. Particularidades. Ventajas y desventajas del uso de estos materiales.
- Composición y materiales que componen estos sistemas. Validaciones y estudios requeridos: Extractables y lixiviables.
- Instrumentos y controles de proceso con el uso de desechables.
- Sistemas de filtración, bolsas plásticas 2D y 3D. Sistemas con agitación.
- Contenedores y accesorios para desechables. Cadena de frío y transporte de productos en estos sistemas.

### Los sistemas de calidad farmacéuticos. Nuevos retos y desafíos en el entorno regulatorio actual.

- Los sistemas armonizados de gestión (requerimientos de ICH, BPF, SGC, entre otros) y su impacto en la calidad de los productos y servicios.
- Ciclo de vida del producto. Actualidad regulatoria.
- Enfoque de la I+D+i en la industria biofarmacéutica.
- El papel de los sistemas de gestión en las empresas biofarmacéuticas de nuevo tipo.
- Mejora continua en los procesos y en la calidad del producto.
- Aspectos regulatorios en las Buenas Prácticas de Fabricación y control de los productos biofarmacéuticos estériles.
- La administración de riesgos de la calidad. Enfoque basado en riesgos y oportunidades.

- Gestión e integridad de datos en entornos regulados.
- Cadena de suministro de productos farmacéuticos.
- Calificación y recalificación del personal en el entorno regulado de producciones estériles.

#### Papel de la validación/calificación en las producciones estériles

- Estrategia y aspectos claves en la validación de limpieza. Técnicas sugeridas o modernas.
- Validación de los sistemas computarizados.
- Gestión de la validación basada en riesgos.
- Validación de procesos, equipos, áreas y sistemas.

#### Control de la Calidad

- Implementación de los requisitos de las BPLC y la norma 17025 en la industria biofarmacéutica.
- Herramientas para la evaluación del desempeño analítico y del personal. Ensayos de aptitud/interlaboratorio.
- Manejo de resultados fuera de especificaciones en los procesos analíticos.
- Monitoreo de tendencias en los controles analíticos y de la producción. Manejo de resultados fuera de tendencias.
- *Audit Trail* aplicado a los sistemas computarizados del equipamiento analítico.
- Validación de técnicas analíticas.
- Transferencias analíticas.
- Supervisiones en el proceder analítico.
- Materiales de referencia.
- Estrategia para prevenir errores de laboratorio.

#### **Patrocinadores:**



# PROGRAMA DEL EVENTO/ WORKSHOP DAILY PROGRAM

Día 1/1<sup>st</sup> Day

## Nuevas Tendencias en la industria y aplicaciones prácticas. Integridad de datos. Track and Trace

3 de Mayo (Martes) / 1<sup>st</sup> Day: May 3<sup>rd</sup> (Tuesday)

Salón "Polivalente" Hotel Iberostar Selection Varadero	
<b>Hora</b>	<b>Tema del Día 1/ 1st Day Topic:</b> Nuevas Tendencias en la industria y aplicaciones prácticas. Integridad de datos. Track and Trace.
	<b>Presidente de sesión / Chairman:</b> MSc. Dianela Hormía, Jefe Planta de Envase, BioCen, Cuba
8:30 am	<b>Discurso de apertura/ Opening speech</b> <i>DC. Tamara Lobaina, Directora General de BioCen</i> <i>Presidente del Comité Organizador, Cuba</i>
8:45 am	<b>Conferencia Magistral No 1/ Plenary Conference No 1:</b> "Procesamiento Aséptico en la Industria Biofarmacéutica. <i>Un enfoque práctico para la gestión de riesgos de calidad</i> " Dr. Giordano B. Corsi, Farmavenda, Italia
9:30 am	<b>Conferencia Magistral No 2/ Plenary Conference No 2:</b> "Regulaciones para productos COVID-19. Permisos de uso de emergencia" DrC. Olga Lidia Jacobo, Directora CECMED
10:15 am	<b>Conferencia Magistral No 3/ Plenary Conference No 3:</b> "Máquinas de Inspección visual" Jorge Agudelo, Brevetti CEA, Italia
11:20 am	<b>Conferencia Magistral No 4/ Plenary Conference No 4:</b> "Inspección Visual Automática de viales de vidrio, Detección de fugas y Serialización" Carlo Marconi, Antares Vision, Italia
12:00 pm	<b>Conferencia Magistral No 5/ Plenary Conference No 5:</b> "Trazabilidad en la Industria farmacéutica" Maximiliano F. Batista, SeaVisión. Representante de Ventas para América del Norte
12:40 pm	<b>Conferencia Magistral No 6/ Plenary Conference No 6:</b> "Domotización empresarial para el ahorro energético basado en clima" Alex Ruso Milan, ETI, Cuba
1:20 pm	<b>Conferencia Magistral No 7/ Plenary Conference No 7:</b> "Desentralized system base don blockchaintechnology for the supply chain for the pharmaceutical industry in Cuba" Evaristo José Madarro Capo, ETI, Cuba
1:50 pm	<b>Conferencia Magistral No 8/ Plenary Conference No 8:</b> "CONIMPEX al servicio de la industria farmacéutica" MsC. Ing. Ricardo Serrano Doce, Asistencia Técnica, CON-IMPEX HGmbH & CO.KG

### Sesión de la tarde / Evening session:

3:30 pm- 5:30 pm – Sesión posters. Encuentros bilaterales: CONIMPEX.

## Día 2/2<sup>nd</sup> Day

### **Actualización en las Guías y Regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación. Vacunas y productos para la lucha contra la COVID-19**

4 de Mayo (Miércoles) / 2<sup>nd</sup> Day: May 4<sup>th</sup> (Wednesday)

<b>Salón "Polivalente" Hotel Iberostar Selection Varadero</b>	
<b>Hora</b>	<b>Tema del Día 2/ 2nd Day Topic: Actualización en las Guías y Regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación. Vacunas y productos para la lucha contra la COVID-19.</b>
	<b>Presidente de sesión / Chairman: MSc. Odalis Espinosa, Directora de Aseguramiento de la Calidad, BioCen, Cuba</b>
8:30 am	<b>Conferencia Magistral No 9/ Plenary Conference No 9: "Producción de productos biotecnológicos para el combate de la COVID-19"</b> MSc. Gabriel González, Director de Producción, BioCen
9:20 am	<b>Conferencia Magistral No 10/ Plenary Conference No 10: "Vacunas de la serie SOBERANA<sup>®</sup>: del diseño antigénico a la eficacia clínica"</b> DrC. Dagmar García Rivera, Directora de I+D, I.F. Vacunas, Cuba
10:20 am	<b>Conferencia Magistral No 11/ Plenary Conference No 11: "La ruta regulatoria de la vacuna Abdala<sup>®</sup> desde la I+D hasta el Autorizo de Uso en Emergencia"</b> DrC. Miladys Limonta Fernández, Jefe Proyectos I+D, CIGB
11:20 am	<b>Conferencia Magistral No 12/ Plenary Conference No 12: "Perspectivas del MINSAP y BioCen en el uso de la Biomodulina T y otros productos"</b> Iliana Morales, Directora Nacional de Ciencia e Innovación, MINSAP, Cuba
12:00 pm	<b>Conferencia Magistral No 13/ Plenary Conference No 13: "Tapones de Elastómero - Cadena Fría, Liofilizados e implicaciones en Extraíbles y Lixiviables"</b> Joao da Gama, DATWYLER, Brasil
12:40 pm	<b>Conferencia Magistral No 14/ Plenary Conference No 14: "Soluciones de diseño para equipos asociados como vía de aseguramiento de la calidad"</b> Patricia Rodríguez Martín, ALBIAN, ERKA, Cuba

### **Sesión de la tarde / Evening session:**

3:30 pm- 5:30 pm – Sesión posters.  
Presentación Comercial BioCen.  
Encuentros bilaterales: **DATWYLER- BioCen**

## Día 3/3<sup>rd</sup> Day

### **Nuevos equipos y materiales. Mejoras de procesos e instalaciones**

5 de Mayo (Jueves) / 3<sup>rd</sup> Day: May 5<sup>th</sup> (Thursday)

<b>Salón "Polivalente" Hotel Iberostar Selection Varadero</b>	
<b>Hora</b>	<b>Tema del Día 3/ 3rd Day Topic: Nuevos equipos y materiales. Mejoras de procesos e instalaciones.</b>
	<b>Presidente de sesión/ Chairman: MSc. Abel Cruz Bayo, Director de Ingeniería, BioCen, Cuba</b>
8:30 am	<b>Conferencia Magistral No 15/ Plenary Conference No 15: "Diseño y puesta en marcha de las plantas de CIGB Mariel con los más altos estándares de Calidad desde su concepción de diseño, empleado sistemas modulares, para acortar el tiempo de ejecución de la obra. Nueva Estrategia global de calificación/Validación"</b> Ing. Manuel Montané, CIGB Mariel, Cuba
9:20 am	<b>Conferencia Magistral No 16/ Plenary Conference No 16: "IMA LIFE, PROVEEDOR DE SOLUCIONES COMPLETAS PARA LINEAS DE VACUNAS. Diferentes soluciones para líneas de fabricación de vacunas por parte de un solo proveedor"</b> Marco Mondini, IMA, Italia.
10:10 am	<b>Conferencia Magistral No 17/ Plenary Conference No 17: "Basics of Isolator Technology (definitions, design, validation processes) as a Bausch + Ströbel filling line environment"</b> Ismail Kurt, SKAN, Alemania
11:20 am	<b>Conferencia Magistral No 18/ Plenary Conference No 18: "Automated aseptic processes in Isolators"</b> Johannes Ludwig, Bausch+Ströbel, Alemania.
12:10 pm	<b>Conferencia Magistral No 19/ Plenary Conference No 19: "Giving advice on sterility test environment - Isolator vs. Cleanroom"</b> Ismail Kurt, SKAN, Alemania
1:00 pm	<b>Conferencia Magistral No 20/ Plenary Conference No 20: "Certificaciones de los sistemas de calidad como garantía de producciones GMP en la industria Biofarmacéutica"</b> René Mandujano, Gerente de Formación, AENOR, México
1:40 pm	<b>Discurso de clausura/ Closing speech DC. Tamara Lobaina, Directora General de BioCen Presidente del Comité Organizador, Cuba</b>
2:00 pm	<b>Almuerzo/ Lunch</b>

### **Sesión de la tarde / Evening session:**

3:30 pm - 5:30 pm – Sesión posters. Encuentros bilaterales.

9:00 pm – 11:30 pm – Actividad de clausura.

## Contenido

Equivalencia entre esterilizadores DE LAMA de la Planta de Producción de Ampolletas.....	13
Validación del ciclo de liofilización del producto Vancomicina 500 mg, inyectable liofilizado .....	13
Introducción y puesta en marcha de los sistemas de formulación en la Planta de Ampolletas .....	14
Validación de la limpieza del sistema cerrado de formulación de la planta de bulbos, UEB Aica+ .....	15
Validación del procesamiento aséptico de las operaciones de formulación, llenado y retape realizado en planta de bulbos de la UEB Aica+ .....	15
Introducción del candidato vacunal Abdala en la Planta de Bulbos de la UEB AICA+ .....	16
Nueva edición del Anexo 10 “Buenas Prácticas para la fabricación de productos biológicos .....	17
Procesamiento aséptico. Nuevo enfoque regulador en el Registro Sanitario en Cuba .....	17
Tecnologías de simple uso. Una mirada reguladora .....	18
Evaluación de desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico .....	18
Escalado del proceso de conjugación del dominio de unión al receptor (RBD) al Toxoide Tetánico, Ingrediente Farmacéutico Activo de la vacuna SOBERANA®02.....	19
Estrategia de escalados de la formulación de vacunas SOBERANA® para incremento de capacidades .....	20
Modificación de las instalaciones donde se efectúa el procesamiento aséptico en la Planta de Producción de IFA de Difteria, Tétano y Pertusis .....	20
Adecuación al sistema de enfriamiento de la Planta de Procesamiento Aséptico del IFV y su impacto en el mantenimiento de las condiciones ambientales de sus instalaciones .....	21
Transferencia de tecnología de la formulación de las vacunas SOBERANAS a entidades externas..	22
Análisis de los parámetros críticos del proceso de esterilización en autoclave que garantizan un programa sólido de esterilización para el procesamiento aséptico.....	22
Racionalización en la validación del proceso de esterilización de cargas para la producción de vacunas .....	23
Diseño y construcción en Cuba de la primera cabina con estándar GMP para la inspección óptica manual de medicamentos .....	24
La ruta regulatoria de la vacuna Abdala® desde la I+D hasta el Autorizo de Uso en Emergencia .....	24
Validación del proceso de obtención del Ingrediente Farmacéutico Activo del Péptido Inmunomodulador 814 .....	25
Validación de Proceso de Producción del Ingrediente Farmacéutico Activo de la vacuna Abdala® ....	26
Calificación de la metodología automatizada de desinfección con peróxido de hidrógeno .....	26
Aseguramiento de la cadena de frío durante la transportación de la vacuna Abdala® desde La Habana al continente asiático .....	27
Caso de estudio: Manejo de la Integridad de datos durante la validación del procesamiento aséptico de la filtración esterilizante de Ingredientes farmacéuticos activos.....	27
Liofilización a granel del Péptido Inmunomodulador Jusvinza®: una alternativa viable para la Industria Biofarmacéutica .....	28
Sistemas Críticos: Monitoreo de atributos de calidad para el suministro de agua purificada a la producción de Abdala® .....	29

Validación de la técnica de RP-HPLC para el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y Producto Terminado (PT) del Péptido Inmunomodulador CIGB-814 .....	29
Análisis de brecha del control microbiológico ambiental según nueva regulación del CECMED en una planta multiproducto.....	30
Administración de riesgo a la calidad aplicado a las mejoras tecnológicas introducidas en la planta de producción multiproducto .....	31
Caracterización físico-química de las Aguas de Uso Farmacéutico del Primer Bloque CIGB-Mariel..	31
Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el procesamiento aséptico de la filtración esterilizante en instalación multiproducto del CIGB.....	32
Impacto del diseño y clasificación de área en el Programa de Monitoreo Ambiental en una planta multiproducto remodelada.....	32
Control Estadístico para evaluar la consistencia del proceso y la calidad del producto. Caso de estudio: Fabricación del Péptido Inmunomodulador 814 .....	33
Implementación de un Programa de Monitoreo Ambiental en la Planta No. 1 del CIGB, para la introducción de un nuevo producto .....	34
Comparabilidad entre lotes formulados en instalaciones del Centro de Inmunología Molecular y la Planta de Productos Parenterales Biocen 2.....	34
Validación del proceso de fabricación del producto final VAXIRA® .....	35
Introducción de la Serialización farmacéutica en los procesos de envases del Centro de Inmunología Molecular .....	35
Introducción de nuevos tapones en el proceso de llenado aséptico de los productos CIMAHER®, ior® EPOCIM, NeuralCIM, ior® LeukoCIM y Conjugado rhEGF-rP64K .....	36
Alternativa para la filtración de los productos en el área de formulación en la planta de Procesamiento Final del Centro de Inmunología Molecular .....	36
Transportación de productos en soluciones isotérmicas hacia Colombia.....	37
Estrategia de diseño de una planta para la producción de un biofármaco neuroprotector.....	37
Modificación del proceso de formulación del Medio de Transporte Universal BTU.....	38
Implementación del indicador OEE para medir la condición operativa y la confiabilidad de un proceso aséptico en una Planta de Productos Parenterales Biofarmacéutica .....	39
Diseño, fabricación y pruebas en fábrica de la llenadora de medios en tubos + etiquetadora + flujo laminar.....	39
Actualización regulatoria del programa de muestreo de sistemas críticos en las Plantas productivas del BioCen.....	40
Evaluación del impacto de la documentación relacionada con la puesta en marcha del nuevo grupo electrógeno para garantizar las producciones en las plantas parenterales .....	41
Medios de transporte BTV y BTU fabricados en las plantas de productos parenterales: implementación del método de evaluación microbiológica.....	41
Validación de la técnica de reto microbiológico para la determinación de la Integridad del sellado en el sistema contenedor-cierre del envase para productos parenterales .....	42
Gestión de la Inversión Equipos Parenterales.....	42
Ensayos de Aptitud: garantía en el desempeño del proceso analítico de productos Biofarmacéuticos .....	43

Desempeño de nuevas líneas de especies animales para los ensayos analíticos de Control de la Calidad en vacunas .....	44
Aseguramiento de la calidad de los ensayos <i>in vivo</i> a productos parenterales en BioCen .....	44
Creación de los controles de referencia para la revisión de las vacunas anti SARS-CoV-2 .....	45
Mejoras al proceso de Almacenamiento y Distribución de productos parenterales en BioCen .....	45
Validación de limpieza de tanques de formulación de candidatos vacunales Soberana®02 y Soberana®Plus.....	46
Diseño de un sistema de Tratamiento de Agua y Vapor Limpio en la planta de Control de la Calidad	47
Evaluación del desempeño de la máquina de Inspección Automática Optrel Plus 400 .....	47
Monitoreo Continuo de partículas no viables en los locales de esterilidad en la Planta de Control de la Calidad .....	48
Procedimiento para la presentación de Registro Sanitario en formato eCTD en BioCen.....	48
Optimización en los tiempos de recepción de insumoscritos para garantizar los procesos productivos .....	49
Validación del perfil de proteínas mediante SDS-PAGE de las materias primas y los ingredientes activos concentrados de las vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL.....	50
Aspectos metodológicos en la transferencia tecnológica de los candidatos vacunales Soberana® a BioCen.....	50
Diseño, desarrollo y generalización en Cuba del primer Medio de Transporte para Virus (BTV) para el diagnóstico confirmatorio por rt-PCR de COVID-19 .....	51
Estrategia de innovación para el control microbiológico en el Procesamiento Aséptico basada en el empleo de los métodos cromogénicos y fluorogénicos de BioCen.....	52
Validación de procesos de Transferencia Tecnológica: Aplicación a la fabricación de Jusvinza .....	52
Impacto del potencial tecnológico en las producciones biofarmacéuticas en BioCen.....	53
Puesta en marcha del Sistema de Agua Purificada y Vapor Puro de Control de la Calidad .....	54
Incorporación de los locales de suministro estéril al Monitoreo continuo de partículas no viables de las Plantas de Parenterales en BioCen .....	54
Propuestas de mejoras: Área para producción de Trofin, Lavandería limpia y Laboratorios para pruebas de esterilidad .....	55
Proceso de Gestión Integral de la Cadena de frío como garantía de la efectividad final de las vacunas .....	55
Caracterización y estabilidad las Materias Primas Alergénicas de las nuevas vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL para la inmunoterapia sublingual .....	56
Obtención de un sistema de cuantificación con AcPs para la estandarización de vacunas del ácaro polvo doméstico <i>Blomiatropicalis</i> .....	57
Desarrollo farmacéutico de las nuevas vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL para la inmunoterapia sublingual .....	57
Obtención del Ingrediente Farmacéutico Activo de las nuevas vacunas para inmunoterapia sublingual DiVALER-SL y TriVALER-SL .....	58
Desarrollo de un nuevo Medio de Transporte Viral Alternativo para garantizar la continuidad del sistema de diagnóstico de la Covid-19 con soberanía tecnológica.....	59
Nuevo medio de transporte para diagnóstico molecular con capacidad de inactivar el virus SARS-CoV-2 .....	59

Puesta en marcha y calificación de la liofilizadora CRIOFARMA modelo C10-3 para el desarrollo de productos biofarmacéuticos .....	60
Prolinem-BT, vacuna se segunda generación para la alergia a <i>Blomia tropicalis</i> .....	61
Validación del ensayo de esterilidad, prueba de bacteriostasis y fungistasis de las vacunas poliácidos sublinguales DIVALER SL y TRIVALER SL .....	61
Validación del método de Lowry modificado para la determinación del contenido de proteínas totales en el producto terminado de PROLINEM-BT .....	62
Rediseño del Sistema de Indicadores de Calidad como herramienta de mejora continua en la producción de productos estériles.....	62
Transferencia de la documentación técnica para llevar a cabo el proceso de fabricación de los candidatos vacunales conjugados anti SARS-CoV-2 (Soberana®02 y Soberana®Plus) en la Planta de Productos Parenterales 2.....	63
Validación de la Filtración Estéril del Producto Jusvinza .....	64
Calificación del desempeño de la máquina lavadora de viales de 4000 viales/hora .....	64
Impacto del manejo de productos no conformes y otros desechos, asociados a la fabricación de productos parenterales .....	65
Metodología para la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación en productos parenterales con Autorizo de Uso de Emergencia (AUE).....	65
Validación de los sistemas de apoyo crítico de la Planta de Productos Parenterales 3.....	66
Implementación de medidas de Ciberseguridad para respaldar el cumplimiento requisitos de Integridad de Datos en procesos automatizados de BioCen.....	67
Gestión del riesgo para el tratamiento de las no conformidades identificadas en las auditorías a los procesos asépticos .....	67
Metodología para la concepción de nuevos precios de los servicios de producciones asépticas en BioCen con destino a la exportación.....	68
Impacto de la Liberación de Lotes en la salida de los productos estériles utilizados en el enfrentamiento a la COVID-19 .....	69
Mejoras al procesamiento aséptico de productos parenterales usando como herramienta la Revisión Periódica de la Calidad del Producto (RPCP) .....	69
Implementación de un procedimiento para la calibración de sensores de nivel por radar .....	70
Mejora continua del Sistema Documental para asegurar la calidad de las producciones parenterales .....	70
Impacto de la metodología para el manejo de mermas y repruebas derivadas de los procesos de fabricación de productos parenterales, en el proceso de destrucción .....	71
Introducción de las vacunas Soberana®01, Soberana02 y SoberanaPlus en el proceso de Inspección Visual de BioCen .....	71
Acondicionamiento final de las vacunas Soberana®01, Soberana®02 y Soberana®Plus en la Planta de Inspección Visual y Envase .....	72
Aseguramiento productivo con el uso de la máquina Estuchadora Automática Dividella en tiempos de Covid-19 .....	73
Análisis de brechas regulatorias en las plantas de procesamiento aséptico de BioCen .....	73
Calibración de los sensores de temperatura del sistema STERIDOSE por el método de comparación directa.....	74

Implementación de la Herramienta Informática PRTG Network Monitor, para la supervisión de la red de BioCen.....	74
Aumento del estándar regulatorio del Ingrediente Farmacéutico Activo de Biomodulina T (BMT), a partir de modificaciones al proceso de fabricación .....	75
Aplicación del Procesamiento Aséptico para el llenado de Medios de Transporte para Virus en tubos plásticos.....	76
Rediseño de una planta antigua para elevar los estándares regulatorios.....	76
Control de la limpieza en el área aséptica de la Planta de MC-T, para garantizar el éxito del Procesamiento Aséptico .....	77
Comprobación de la integridad de los datos electrónicos proporcionados por el sistema de purificación AKTAprocess.....	78
Implementación de requisitos de ALCOA+ en hojas de cálculo Excel utilizadas en ensayos de productos biofarmacéuticos.....	79
Rediseño del área de producción. Planta de Ingredientes Activos .....	79
Escalado productivo de la vacuna Soberana®Plus en el área de formulación .....	80
Estrategias para la adquisición de material de envase secundario, recursos e insumos con proveedores nacionales, garantizando la salida productiva en el enfrentamiento a la COVID-19 .....	80
Actualización regulatoria de la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Fabricación de las Plantas de Productos Parenterales e Inspección Óptica y Envase, en base a la Administración de riesgos... ..	81
Validación del proceso de producción del Medio de transporte para Virus (BTV) en BioCen .....	82
Escalado productivo del Medio de Transporte para Virus (BTV) .....	82
Impacto de la aplicación de los procedimientos de limpieza y desinfección en el control microbiológico de las áreas asépticas de las Plantas de Productos Parenterales .....	83
Evaluación del monitoreo ambiental de las áreas de procesamiento aséptico mediante el Análisis de Tendencias .....	84
Implementación de puntos críticos durante el proceso de llenado de productos parenterales en las áreas asépticas de BioCen .....	84
Escalado productivo de la Vacuna Soberana®02 en la etapa de Formulación .....	85
Vigilancia tecnológica al proceso de Inspección Visual de productos parenterales .....	86
Validación de la limpieza del Sistema de Procesamiento Aséptico Steridose .....	86
Transferencia Tecnológica de la formulación del producto ior® EPOCIM a la Planta de Productos Parenterales 2 .....	87
Comparación de dos métodos de muestreo microbiológico del aire comprimido de las Plantas de Productos Parenterales.....	87
Extensión del tiempo de vigencia de las placas RODAC utilizadas en el Monitoreo Ambiental de las Plantas de Productos Parenterales.....	88
Impacto de la temperatura de incubación de los medios de cultivos en el crecimiento microbiológico en las áreas asépticas de las Plantas de Productos Parenterales .....	89
Investigación de los Productos Parenterales no conformes en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen.....	89
Evaluación del uso de tapones Bromobutilo en el producto BTV en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen .....	90
Llenado Aséptico de JUSVINZA en la Planta de Productos Parenterales 3 .....	91

Transferencia, producción y escalado del Medio Transportador para Virus en las Plantas de Productos Parenterales .....	91
Evaluación técnica de filtros esterilizantes para procesamiento aséptico en las Plantas de Productos Parenterales .....	92
Aseguramiento de los materiales necesarios en las etapas de Formulación y llenado para la introducción de la Vacuna Anticovid-19 Conjugada de Subunidad Potencial Soberana® .....	93
Impacto de las máquinas llenadoras FVF 5060 en las producciones de la Planta de Productos Parenterales 2 .....	93
Llenado Aséptico de Interferón alfa 2b humano recombinante en la Planta de Productos Parenterales 2 .....	94
Impacto de la liberación del IFA de Biomodulina T en la salida de producto utilizados en el enfrentamiento a la Pandemia .....	95
Validación de la integridad de datos del Sistema Computarizado de los Fermentadores de 150/900L .....	95
Adecuación del régimen de flujo de aire en túnel de esterilización de la línea de 12000.....	96
Escalado y producción de la Biomodulina T con la implementación del Sistema de dispensación por bombas peristálticas en la línea de 12 000 bb/h .....	96
Sustitución de importaciones de etiquetas para productos parenterales en tiempos de Covid-19.....	97
Aseguramiento productivo en las Plantas de Productos Parenterales del BIOCEN como respuesta a la necesidad de medicamentos para la Covid-19. Resultados obtenidos.....	97
Implementación e impacto de las modificaciones realizadas a los Registros Maestros en las producciones parenterales.....	98
Retrofit de las cgd1, cgd2, cerdas de media tensión y grupos electrógenos .....	99

# RESÚMENES

## PROCEASEP 2022

### Equivalencia entre esterilizadores DE LAMA de la Planta de Producción de Ampolletas

Reyes O, Ruilobas R, Castro I  
Empresa Laboratorios AICA  
Email: ottor@aica.cu

**Introducción:** La esterilización es un proceso crítico en la industria farmacéutica empleado para el control de la población microbiana, y es llevada a cabo con el objetivo de obtener un producto libre de organismos viables. De todos los métodos disponibles para la esterilización, el calor húmedo, en la forma de vapor saturado a presión, resulta el más empleado y confiable; en él se expone cada artículo al contacto directo con el vapor a la temperatura y tiempo requerido. El objetivo de este trabajo es el de demostrar la equivalencia entre tres nuevos esterilizadores instalados, empleando para ello el análisis del comportamiento de la temperatura en el interior de la cámara durante el periodo de exposición en la fase de esterilización, para disminuir el número de corridas a realizar durante el proceso de calificación. **Materiales y Métodos:** Para llevar a cabo este estudio se empleó un sistema de recolección de datos ELLAB compuesto por 16 termopares tipo T. La evaluación de los resultados se realizó tomando los criterios de aceptación establecidos en la Revisión de la Monografía Técnica de la PDA Esterilización por Calor Húmedo, así como la herramienta estadística Minitab18.1 para el procesamiento de los datos, entre las condiciones a cumplir se fijó como condición de aceptación una variación máxima de la temperatura de 0,5°C entre los estudios de la autoclave tomada como referencia y el equipo a comparar, así como una diferencia no mayor entre los valores promedio de la temperatura en el drenaje, durante el periodo de exposición, entre ambos. **Resultados y Discusión:** Los resultados en cada una de las corridas mostró un comportamiento de los dos equipos muy similares, lo que se ve reflejado en las diferencias entre los valores de temperatura donde se alcanzaron diferencias máximas de 0,32°C, mientras que los gráficos obtenidos del procesamiento estadístico del Minitab (Ver 18.1) mostraba un comportamiento que en todos los casos aseguraba que el índice de confianza se mantuviera dentro del intervalo de equivalencia. **Conclusiones:** El estudio realizado mostró que existe una equivalencia entre los esterilizadores, con lo cual se procedió a disminuir la cantidad de corridas a realizar en cada una de las cargas realizadas.

### Validación del ciclo de liofilización del producto Vancomicina 500 mg, inyectable liofilizado

García A, Aguila G, Martínez L, Rodríguez R, García Y  
Empresa Laboratorios AICA  
Email: alejandrog@aica.cu

**Introducción:** La Empresa Laboratorios AICA+, perteneciente a la OSDE BioCubaFarma, investiga, desarrolla, produce y comercializa medicamentos genéricos de avanzada para uso humano, tanto para el consumo nacional como para la exportación. Entre los medicamentos que forman parte de la carpeta de productos de esta empresa, se encuentra la Vancomicina 500 mg, inyectable liofilizado. Con vistas a comprobar la efectividad del ciclo liofilizado diseñado en las condiciones productivas de la UEB AICA, es efectiva en las condiciones productivas que posee la misma, en el presente trabajo se realizó la determinación de la homogeneidad del secado del producto a lotes industriales recién elaborados. **Materiales y Métodos:** Con vistas a mejorar el ciclo de liofilización, se estableció una nueva receta para disminuir el tiempo de liofilización, mejorando las variables del proceso para obtener un producto

liofilizado con buena apariencia y estabilidad en el tiempo. Se elaboraron tres lotes industriales empleando un sistema cerrado de formulación, los mismos se liofilizaron en la liofilizadora Telstar (Lyomega 180 ST DH-RC), con carga y descarga automática. Fueron seleccionadas muestras de cada uno de los lotes, a las cuales se les determinó el contenido de humedad residual por el método Karl Fischer; a los valores obtenidos se les realizó un procesamiento estadístico para determinar la existencia o no de diferencias significativas a nivel de platinas individuales, inter-platinas y entre lotes. A los tres lotes se les realizaron los controles de calidad de rigor. **Resultados y Discusión:** En todos los casos los valores de humedad residual obtenidos estuvieron por debajo del límite establecido. Se comprobó que no existían diferencias significativas entre los valores de humedad residual de los bulbos colocados en una misma platina y en platinas distintas para cada uno de los lotes, no siendo así entre lotes. Los lotes industriales elaborados cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para el inyectable Vancomicina 500 mg. **Conclusiones:** Se validó el nuevo ciclo de liofilización del producto, demostrándose que no existen diferencias estadísticamente significativas en el contenido de humedad de los viales de una misma platina y entre los viales de diferentes platinas.

## Introducción y puesta en marcha de los sistemas de formulación en la Planta de Ampolletas

Arado D, Iriarte V, Herrada A, Fernández JR, Marín ME, Rodríguez R.

Empresa Laboratorios AICA

Email: dairona@aica.cu

**Introducción:** La Empresa Laboratorios AICA+ se dedica a la producción de medicamentos inyectables líquidos y liofilizados, suspensiones y colirios, así como productos genéricos avanzados para uso humano. En la Planta de Ampolletas se contaba para fabricar los diferentes productos con tecnología obsoleta, y bajo condiciones cuestionables e inapropiadas de BPF para la fabricación de productos estériles. **Materiales y Métodos:** Con vistas a mejorar las condiciones y resultados en la formulación de productos inyectables en la Planta de Ampolletas, se adquirieron nuevos sistemas de formulación con tecnologías avanzadas cumpliendo con las exigencias y requisitos de BPF actuales (sistemas cerrados), permitiendo el control y supervisión de los parámetros técnicos de la formulación para obtener formulados con buena apariencia y estabilidad en el tiempo. En el año 2021 se fabricaron 1291 lotes industriales en dicha planta empleando los nuevos sistemas automatizados de formulación. **Resultados y Discusión:** Se validaron todos los procesos de formulación por productos con la utilización de los nuevos sistemas. Se elaboraron disímiles lotes cumpliendo con las especificaciones de calidad establecidas y se demostró que, con el empleo de los nuevos sistemas, en el proceso de formulación para los diferentes productos se obtienen rendimientos satisfactorios, reduciendo en gran medida los rechazos tecnológicos a solo 8 lotes en el año 2021. **Conclusiones:** Se sustituyeron los reactores y tanque de almacenamientos por un sistema automatizado de formulación, demostrándose que los resultados obtenidos en la fabricación de la gran gama de productos que se procesan en la Planta de Ampolletas son satisfactorios. Los nuevos sistemas de formulación adquiridos garantizan las condiciones y requisitos fundamentales: CIP/SIP, programación de recetas de formulación de manera automática, control automático de las variables de proceso (T, P, t, V, rpm) y un sistema cerrado asegurando la esterilidad del formulado en esta etapa del proceso.

## Validación de la limpieza del sistema cerrado de formulación de la planta de bulbos, UEB Aica+

Ruilobas RA, Castro I, Guevara A, Amelo HJ, Gómez Y  
Empresa Laboratorios Farmacéuticos Aica+  
Email: raulr@aica.cu

**Introducción:** La validación de los procesos y procedimientos de limpieza de equipos y materiales además de constituir un requerimiento regulatorio en la industria farmacéutica, constituye una buena práctica que evidencia la efectividad de los mismos. El desarrollo de un procedimiento de limpieza implica la disminución de residuos de un proceso previo hasta límites permitidos. Cuando validamos la limpieza desafiamos los métodos desarrollados previamente. La validación es además una herramienta que permite la mejora de los procesos de limpieza y el aumento de la productividad. El objetivo de este trabajo es demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza e higienización, aplicado al equipamiento ubicado en el local de formulación, en la eliminación de los residuos de productos biológicos y/o agentes de limpieza de sus superficies, de forma consistente y reproducible.

**Materiales y Métodos:** Para llevar a cabo esta validación se realizaron los controles de las superficies mediante: inspección visual; evaluación del último enjuague, utilizando las técnicas analíticas de pH, conductividad, Carbono Orgánico Total (TOC) y el muestreo directo de las superficies por el método de hisopado a los puntos de difícil acceso predeterminados. Las muestras de enjuague y la determinación de residuos en el hisopo serán analizadas por volumetría. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos durante el estudio mostraron evidencia de la efectividad del proceso de limpieza ya que se cumplió el criterio de aceptación establecido. El procedimiento de limpieza e higienización utilizado en el sistema cerrado de formulación y los criterios de aceptación para cada una de las técnicas utilizadas en la evaluación de cada uno de los parámetros es conforme para los propósitos previstos. El tratamiento químico aplicado sobre las superficies evaluadas durante la validación de la limpieza, con las soluciones higienizantes (NaOH al 0,2mol/L, neutralizada con solución de ácido ortofosfórico al 2 %) es efectivo para la remoción de contaminantes, partículas, polvos y residuos adheridos sobre las superficies del equipamiento. **Conclusiones:** Mediante los resultados expuestos anteriormente podemos considerar satisfactoria y por tanto validada la operación de limpieza ya sea entre lotes de un mismo producto o entre lotes de diferentes productos.

## Validación del procesamiento aséptico de las operaciones de formulación, llenado y retape realizado en planta de bulbos de la UEB Aica+

Castro I; Ruilobas RA, García A; Guevara A; Amelo HJ; García A; Águila G; Parra M; Águila M; Rodríguez Y; Rodríguez R.  
Empresa Laboratorios Farmacéuticos Aica+  
Email: ivonc@aica.cu

**Introducción:** Los productos fabricados bajo condiciones asépticas, deben seguir en su producción una serie de requisitos que garanticen, durante todo el proceso, la no contaminación microbiana, ni de partículas, a manera de obtener un producto final con la calidad que exigen los estándares de la industria farmacéutica. Cada cierto tiempo se debe realizar la validación o revalidación del procesamiento aséptico, garantizando de este modo que las líneas productivas conserven un ambiente de control adecuado, que mantenga las condiciones de esterilidad. En la Empresa Laboratorios Aica+, la simulación se realiza cada seis meses, siguiendo las directrices de la entidad reguladora Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CEDMEC, así como las recomendaciones de la FDA y las PIC/S. El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados obtenidos durante la simulación del procesamiento aséptico de las etapas de formulación, llenado y retaperealizado en la planta de bulbos, y demostrar que el diseño de las operaciones es satisfactorio acorde a los estándares de las Buenas Prácticas de Fabricación. **Materiales y Métodos:** La evaluación

se realizó utilizando medio de cultivo de Tripona de Soya, el procesamiento aséptico se ejecutó mediante tres corridas consecutivas simulando todas las intervenciones que ocurren en un proceso de fabricación, así como la preparación de los materiales, las condiciones ambientales del área y la ejecución por el personal capacitado para desempeñar esta actividad. **Resultados y Discusión:** Los resultados del monitoreo microbiológico fueron satisfactorios, se encontraron dentro de los límites de aceptación establecidos. La esterilidad y la promoción de crecimiento de los medios preparados pasaron la prueba. No se observó crecimiento microbiano durante los 14 días de incubación en ninguna de las muestras evaluadas, lo que permite corroborar que los procesos se realizan en condiciones asépticas que no comprometen la esterilidad del producto, a pesar de las intervenciones propias del proceso. Los operarios que realizaron la simulación se encuentran debidamente entrenados. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos permiten garantizar un ambiente adecuado para el procesamiento aséptico y considerar satisfactoria la validación.

## **Introducción del candidato vacunal Abdala en la Planta de Bulbos de la UEB AICA+**

García A<sup>1</sup>, García A<sup>1</sup>, Águila G<sup>1</sup>, Rodríguez R<sup>1</sup>, Rodríguez Y, Salas D<sup>1</sup>, Guevara A<sup>1</sup>, Amelo HJ, Lorenzo A<sup>1</sup>, Hidalgo LC<sup>2</sup>, Morales R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Empresa Laboratorios AICA+. Cuba

<sup>2</sup>CIGB-Mariel. Cuba

Email: arnaldog@aica.cu

**Introducción:** En el 2019 se descubre el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad respiratoria COVID-19, la cual rápidamente se convirtió en una pandemia mundial. Cuba no quedó exenta de esta enfermedad por lo que rápidamente se dio a la tarea de la creación en tiempo récord de candidatos vacunales. El CIGB con su experiencia en el desarrollo de vacunas creó varios candidatos, entre ellos el CIGB-66 (Abdala). La Empresa Laboratorios AICA acoge en sus instalaciones el proceso de fabricación industrial de este candidato, apoyada en una experiencia de más de 20 años en la producción de medicamentos y un capital humano con elevadas competencias en Buenas Prácticas de Fabricación. **Objetivo:** Introducción del candidato vacunal Abdala en la Planta de Bulbos de la UEB AICA. **Materiales y Métodos:** El producto está compuesto por el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD). La preparación de soluciones y formulación se realizó en el sistema de procesamiento aséptico PACKO INOX, el cual se encuentran calificado y validado. Las operaciones de llenado aséptico se realizaron desde botellones y bolsas apirogénicas 3D, estériles, con agitación incorporada. El llenado se llevó a cabo de acuerdo a los protocolos establecidos y aprobados de los equipos BAUSCH + STRÖBEL, instalados en la planta. **Resultados y Discusión:** Se muestran los resultados productivos de lotes producidos para los ensayos clínicos y de intervención sanitaria. Los mismos muestran producciones estables, obteniéndose lotes consistentes. En todos los lotes el volumen promedio dispensado se encuentra dentro de los límites establecidos según especificación del producto. Se presentan los resultados de los ensayos analíticos y de los controles de procesos realizados a estos lotes, los cuales todos resultaron conformes. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos y mostrados en los lotes fabricados del producto demuestran la consistencia de los mismos. Se demuestra que el proceso es capaz de cumplir con el intervalo de volumen establecido en la máquina. Se le otorga licencias LSO y GMP por el CECMED a la planta.

## Nueva edición del Anexo 10 “Buenas Prácticas para la fabricación de productos biológicos

Yáñez B, Rodríguez W

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Email: biokys@cecmecmed.cu

**Introducción:** La fabricación de biofarmacéuticos requiere de precauciones y consideraciones específicas, derivadas de la naturaleza y variabilidad intrínseca de los procesos y materiales que involucran. La más reciente regulación en Cuba de Buenas Prácticas para tales productos fue aprobada en diciembre de 2020, considerando las recomendaciones existentes para los mismos y los principios de la gestión de riesgos de la calidad, con el fin de minimizar dicha variabilidad y reducir la posibilidad de contaminación y contaminación cruzada. El trabajo realizado tuvo como objetivo identificar los principales cambios de la última edición respecto a la anterior, emitida en el año 2012, así como de la normativa nacional actualizada respecto a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este tipo de productos. **Materiales y Métodos:** Para lograr el objetivo propuesto, se realizó una exhaustiva revisión, estudio y comparación de las dos últimas disposiciones legales vigentes en el país y de la actual frente al Anexo 2 del Comité de Expertos en Patrones Biológicos de la OMS, Serie de Informes Técnicos 999. **Resultados y discusión:** Se identificaron similitudes y particularidades en cuanto a la estructura y el contenido en los documentos analizados; más del 95 % de los requisitos actuales establecidos en nuestro país han sido también promulgados por la organización de referencia. En la actualidad existen temas que no habían sido suficientemente abordados con anterioridad, como los relacionados con el sistema de calidad farmacéutica, contención, áreas limpias, campañas de producción y validación. **Conclusiones:** El país cuenta actualmente con una disposición legal actualizada de Buenas Prácticas para productos biológicos, acorde con los estándares exigidos internacionalmente, cuyo cumplimiento promoverá el acceso a medicamentos de este tipo con calidad asegurada.

## Procesamiento aséptico. Nuevo enfoque regulador en el Registro Sanitario en Cuba

Hernández C, Pérez RC

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Email: cary@cecmecmed.cu

**Introducción:** Para la inscripción del Registro Sanitario de Medicamentos (RSM) de origen sintético en Cuba, por parte del Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), es mandatorio, para su evaluación, la declaración de todas las etapas involucradas en el proceso productivo de los mismos. Los medicamentos estériles constituyen una mira de mayor rigor en el RSM, por el tratamiento aséptico implicado. El objetivo principal de esta investigación fue identificar las brechas y oportunidades en el marco regulador del RSM para la presentación de la documentación, que avale la fabricación de productos estériles. **Materiales y Métodos:** La metodología de este trabajo se basó en el estudio de normativas, regulaciones, publicaciones y otros documentos reguladores para el RSM. Además, se consultaron los registros aprobados vigentes de productos estériles nacionales y extranjeros. Los métodos utilizados fueron, fundamentalmente, observación, descripción y síntesis. **Resultados y Discusión:** En los requerimientos vigentes establecidos para el RSM no se recogen todos los aspectos relevantes en relación al procesamiento aséptico para la producción de medicamentos estériles. La información que se requiere, para la demostración de la validación de los procesos asépticos, queda recogida de forma general sin particularizar en elementos que, en el contexto internacional, se profundizan de acuerdo con las Buenas Prácticas establecidas. Se identificó, como relevante, la necesidad de solicitar información relacionada con el procesamiento aséptico del envase primario, en función de la complejidad de los

mismos (por ejemplo, jeringas precargadas, tubos de aluminio, frascos, entre otros), así como la referente a los requerimientos para la aprobación y monitoreo de la liberación paramétrica, en correspondencia con la tendencia reguladora internacional. **Conclusiones:** Se identificaron los vacíos reguladores en los requisitos establecidos para el RSM de medicamentos de origen sintético en relación con la fabricación de productos estériles y la actualización de la regulación vigente.

## **Tecnologías de simple uso. Una mirada reguladora**

Cerulia MM, Yáñez B, Fernández K, Rodríguez W, Quiñones I, Pérez O, Martí M.

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Email: mirza@cecmecmed.cu

**Introducción:** En la actualidad se han producido significativos avances relacionados con el empleo de los sistemas de simple uso (SUS, por su sigla en inglés). Los procesos de fabricación de productos estériles prestan una especial atención al desarrollo de estas plataformas tecnológicas, teniendo en cuenta el impacto que tienen en la calidad de los mismos. La investigación realizada tuvo como premisa principal evaluar el impacto de los SUS, desde una mirada reguladora. **Materiales y Métodos:** Este trabajo se centró en la realización de una búsqueda bibliográfica relacionada con los progresos obtenidos en los SUS. Además, identificó los principales criterios que, desde el punto de vista regulador, están recogidos en las Buenas Prácticas vigentes para la fabricación de productos estériles, tales como el Anexo 1 de la Unión Europea y el Anexo 04 de la Regulación No.16-2012. Se analizaron las no conformidades detectadas en las inspecciones de Buenas Prácticas a las entidades que emplean con este tipo de tecnologías. **Resultados y Discusión:** Estos materiales son ampliamente utilizados en los procesos de preparación de soluciones, filtraciones esterilizantes y almacenamiento de productos y vacunas, por los niveles de aseguramiento de esterilidad que se alcanzan con los mismos. Los sistemas se diseñan cada vez más cerrados, garantizando conexiones que limitan las manipulaciones del operario. Asimismo, como parte del aseguramiento de la esterilidad, son irradiados con radiación gamma. En algunos casos son soluciones prediseñadas, elemento que es fundamental en la evaluación de los proveedores. Se han detectado no conformidades relacionadas con el estado de validación de los procesos, los diferentes componentes que integran estas tecnologías, así como lo relacionado con las sustancias lixiviables y extractables. **Conclusiones:** El trabajo realizado permitió corroborar la necesidad de la actualización de las regulaciones vigentes en correspondencia con la aplicación, cada vez más creciente, de estas tecnologías.

## **Evaluación de desinfectantes para uso en el entorno farmacéutico**

Fajardo L

Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales, Medilip UEB Control de calidad, Laboratorio de microbiología.

Email: micro@medilip.biocubafarma.cu

**Introducción:** Los desinfectantes son utilizados en las empresas farmacéuticas para garantizar la disminución o eliminación de los microorganismos que puedan estar presentes en las líneas de producción, equipamiento, personal o ambiente. Si bien el fabricante garantiza la efectividad de los mismos, es necesario demostrar su eficacia en el entorno farmacéutico donde se van a utilizar. El objetivo de este trabajo es demostrar la efectividad de los desinfectantes en el entorno farmacéutico de la línea de formulación, con vista a ser utilizados en los procesos de limpieza y desinfección. **Materiales y Métodos:** Se evaluaron tres desinfectantes, NDP-Surfaplust en concentración del 70%, NDP-Surfaclin en concentración del 2% y 0,5% y Tristel Jet gel activado a la concentración 0,12%. Se practicaron hisopados antes y después de la aplicación del desinfectante a zonas de superficies de paredes, pisos, mesetas de mármol y fregaderos de acero inoxidable. De cada superficie se escogieron

las áreas o superficies que presentaban mayor dificultad para realizar los procesos de limpieza y desinfección. El método de conteo utilizado fue el de placa vertida. **Resultados y Discusión:** Se demostró que los desinfectantes cumplieron con la reducción del 90% de la población microbiana inicial, exceptuando la concentración del 0,5% del desinfectante NDP-Surfaclin. Se aisló mayor número de microorganismos en las superficies que tenían tendencia a formar poros debido a la erosión de los procesos de limpieza y desinfección, así mismo se demostró que los desinfectantes tenían una mejor actividad en las superficies de acero inoxidable. **Conclusiones:** Se demostró la efectividad de los desinfectantes en el entorno farmacéutico de la línea de formulación aprobándose su uso para los procesos de limpieza y desinfección. El desinfectante que demostró mayor actividad fue el NDP-Surfaplast a la concentración del 70%.

## **Escalado del proceso de conjugación del dominio de unión al receptor (RBD) al Toxoide Tetánico, Ingrediente Farmacéutico Activo de la vacuna SOBERANA®02**

Reyes K<sup>1</sup>, Ramírez U, González H, Gutiérrez JM, Padrón M, Núñez A, Belén A, Villar A, Martínez R, Naranjo M, Samón K, Blain K, Mérida HM, Contreras G, Racero JA, Revé JL, Villafañá N, Rodríguez D, Martell A, Franqui L, Benítez J, Acevedo J, García T, Santana D, Climent Y, Fernández S, Baró B, Cardoso F, Merchan AY, Guillén B, González L

Instituto Finlay de Vacunas

Email: kreyes@finlay.edu.cu

**Introducción:** La vacuna conjugada SOBERANA®02, desarrollada por el Instituto Finlay de Vacunas contra SARS-CoV-2, tiene como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) el conjugado monovalente de dominio de unión al receptor (RBD) enlazado covalentemente al toxoide tetánico (TT). La situación epidemiológica y la necesidad de disponer de dosis suficientes para vacunar nuestra población, imponían un incremento de la escala productiva. El escalado y adecuación del proceso de conjugación RBD-TT en la Planta de Ingrediente Farmacéutico Activo 2 (IFA 2), garantizando las Buenas Prácticas de Producción vigentes constituye el objetivo del trabajo. **Materiales y Métodos:** Se incrementó el área de filtración de 0,2 a 0,5 m<sup>2</sup> en sistemas de filtración tangencial empleados en la activación de la proteína, concentración de RBD y purificación del conjugado. En la conjugación se aumentó la capacidad de 2 a 10 L permitiendo procesar hasta 7 L de mezcla reaccionante; manteniendo la cantidad equivalente de TCEP/ mol RBD y la masa de TT equivalente a la mitad de la masa del RBD. Se ejecutaron los procesos en áreas clasificadas clase C, empleando sistemas cerrados, garantizando baja carga microbiana y altos estándares de fabricación. **Resultados y Discusión:** En la activación fue posible procesar mayor masa de proteína, incrementando el recobrado a 92 %. En la concentración del RBD se aumentó la capacidad de procesamiento hasta 62 g y el recobrado a 94 %; mientras en la conjugación se incrementó a 58 g de RBD. Los altos volúmenes de procesamiento no afectaron la biocarga del proceso, manteniéndola en parámetros establecidos. Se logró alta consistencia productiva y 100 % de eficacia. Los atributos de calidad de los IFA obtenidos cumplieron los límites de especificación. **Conclusiones:** El escalado de la producción del conjugado monovalente RBD-TT, IFA de la vacuna SOBERANA®02, permitió en corto tiempo producir las dosis requeridas para vacunar nuestra población y sobrecumplir el plan de exportación institucional, al aumentar la cantidad de dosis equivalentes de vacuna a 1100 000, con una importante reducción de los costos. Se cumplen los altos estándares regulatorios, otorgándose a IFA 2 el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación para este producto.

## Estrategia de escalados de la formulación de vacunas SOBERANA® para incremento de capacidades

Cepero ZC, Climent Y, Ramírez UJ, González H, Fernández S, Santana D, Rodríguez A, González M, Rangel F, López N, Villegas A, Troya Y, Naranjo M, Martínez R, Chovel ML, Lora JC.

Instituto Finlay de Vacunas

Email: zcepero@finlay.edu.cu

**Introducción:** La pandemia de COVID 19 impuso la necesidad de utilizar estrategias de vacunación con amplias coberturas en el más corto plazo. Para ello, los sistemas de I+D se vieron forzados a acelerar la generación de productos novedosos que dieran respuesta a esta problemática; iniciándose de esta forma una carrera acelerada desde el desarrollo hasta la fabricación industrial. El Instituto Finlay de Vacunas desarrolló tres vacunas anti COVID-19, siendo imprescindible el escalado a los más altos niveles, donde se establecieron los parámetros óptimos del proceso y se definió un proceso técnicamente viable y consistente que permitió el suministro de las dosis para ejecutar las campañas de vacunación proyectadas. El presente trabajo tuvo como objetivo establecer y ejecutar el escalado productivo de la formulación de las vacunas SOBERANA®. **Resultados y Discusión:** A partir de los parámetros establecidos a menor escala, se estableció un flujo de proceso que permitió ejecutar la formulación y la evaluación de tres lotes de las vacunas SOBERANA®02 y SOBERANA®Plus, en bolsas apirogénicas de 100L y del candidato vacunal SOBERANA®01 en bolsas apirogénicas de 50L. Los resultados obtenidos para todos los productos muestran 100% de cumplimiento de los requisitos de calidad evaluados (ensayos químico-físicos, biológicos y microbiológicos), con un rendimiento promedio de 130000 dosis por lote para las vacunas SOBERANA®02 y SOBERANA® Plus y de 70 000 dosis para SOBERANA®01. Estos resultados permitieron ejecutar un segundo escalado a 2X con ajustes en la concentración del buffer fosfato para lograr un producto más estable. Se realizó una comparabilidad de los requisitos de calidad en las diferentes escalas estudiadas. **Conclusiones:** Se realizó el escalado exitoso de la formulación a escalas industriales con un rendimiento aproximado de 310 000 dosis por lote. Los resultados obtenidos en el estudio de comparabilidad demostraron la consistencia y robustez de la tecnología proyectada. Los lotes fabricados han sido aplicados a la población en las diferentes campañas efectuadas demostrando un alto perfil de eficacia y seguridad.

## Modificación de las instalaciones donde se efectúa el procesamiento aséptico en la Planta de Producción de IFA de Difteria, Tétano y Pertusis

Hernández MA<sup>1</sup>, Benitez JD<sup>1</sup>, Delgado Y<sup>1</sup>, Baro Y<sup>1</sup>, Nápoles L<sup>1</sup>, Rivero F<sup>1</sup>, Álvarez E<sup>1</sup>, Amondaray D<sup>1</sup>, Abreus E<sup>1</sup>, Landys M<sup>1</sup>, Naranjo M<sup>1</sup>, Lora J<sup>1</sup>, Guillén B<sup>1</sup>, Martínez R<sup>1</sup>, Díaz V<sup>1</sup>, De Armas N<sup>1</sup>, Del Castillo F<sup>1</sup>, Preval C<sup>1</sup>, Hernández JC<sup>1</sup>, Magaña JG<sup>1</sup>, Fresneda I<sup>1</sup>, Laza M<sup>1</sup>, Hernández Y<sup>1</sup>, Laza A<sup>1</sup>, Plá Y<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Finlay de Vacunas

<sup>2</sup> Dirección de Protección del MININT

Email: mhchery@finlay.edu.cu

**Introducción:** La Planta de Producción II del Instituto Finlay de Vacunas (IFV) produce los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) Anatoxina Tetánica Purificada Estéril (ATPE), Anatoxina Diftérica Purificada Estéril (ADPE) y Concentrado Celular Inactivado de *Bordetella pertussis*. La instalación cuenta con dos áreas de riesgo biológico, un área de Purificación y un Grupo de Apoyo, almacenes y Servicios Críticos. Aumentar el estándar en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación a partir de mejoras aplicadas al equipamiento e instalación vinculados a la producción; constituye el objetivo del presente trabajo. **Materiales y Métodos:** La filtración esterilizante se realizaba en ambiente clase A con entorno clase C. La estrategia propuesta consiste en realizar esta operación en ambiente clase A con entorno clase B, con lo cual no solo se garantiza el cumplimiento de los aspectos regulatorios, sino también una mayor garantía de calidad del IFA. Se realizó análisis de riesgo para evaluar la factibilidad del cambio. Se elaboró el listado de los documentos, el plan de tareas asociadas

a los cambios, se calificaron los sistemas críticos, CVAA y el equipamiento de contención. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos demostraron que los locales cumplen con las características del diseño y el monitoreo ambiental ha comprobado que los procedimientos de limpieza, sistema de trabajo y diseño del área garantizan la clasificación requerida. La filtración se realiza en ambiente clase A. Se realizaron tres procesos como mínimo para ajuste y consistencia. Los IFAs y los lotes de vacunas fabricados fueron incluidos en estudios de estabilidad. **Conclusiones:** Todos los lotes cumplieron con los límites de especificación para la esterilidad, lo cual indica que la filtración esterilizante ocurrió satisfactoriamente, confirmando que la instalación donde se realiza este proceso (clase A con entorno B) cumple con los requerimientos de las actuales regulaciones. En el monitoreo ambiental no fueron detectados resultados fuera de especificación, evidenciando un comportamiento similar a los cinco años anteriores de producción.

## **Adecuación al sistema de enfriamiento de la Planta de Procesamiento Aséptico del IFV y su impacto en el mantenimiento de las condiciones ambientales de sus instalaciones**

Preval CG<sup>1</sup>, Bormey PE, Casellas J<sup>2</sup>, Díaz A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Finlay de Vacunas (IFV)

<sup>2</sup> amyAir CONFIANZA

Email: cpreval@finlay.edu.cu

**Introducción:** La enfriadora York modelo YCAS0150EC46YGADBTX constituye parte del equipamiento del bloque energético del Departamento de Procesamiento Aséptico y Envase, del Instituto Finlay de Vacunas. Tras más de 20 años de explotación continua esta enfriadora de 150 TR compartidas en dos circuitos térmicos, ha presentado serios problemas en la unidad compresora y la capacidad de condensación del circuito principal de generación de agua helada; afectando las condiciones ambientales del área e imposibilitando el proceso productivo. El trabajo tiene como objetivo garantizar las condiciones medio ambientales de temperatura, humedad y clasificación de la instalación que permitan la continuidad de los procesos de desarrollo y producción de las vacunas SOBERANA<sup>®</sup>. **Materiales y Métodos:** Se creó un grupo multidisciplinario compuesto por varios especialistas de la institución y de la cooperativa de servicios no agropecuarias amyAir Confianza capaces de generar soluciones ingenieriles que permitieran el restablecimiento del estado técnico de este equipo. Durante el proceso se llevaron a cabo las siguientes acciones: revisión de la documentación del fabricante en los manuales del equipo y operación; mantenimiento estructural del equipo, reparación del compresor de tornillo de 70 TR del circuito 2; reparación y mantenimiento de condensadores de 90 TR de otra enfriadora York similar; anexo e interconexión de estos condensadores con la enfriadora sustituyendo los condensadores dañados; instalación de los ventiladores; ajustes y verificaciones de la instalación eléctrica; limpieza del sistema, cambios de filtros y prueba de hermeticidad; carga con refrigerante R22; puesta en marcha y ajuste. **Resultados y Discusión:** Se lograron restablecer las condiciones ambientales del área con registros de 22,5 °C de temperatura y 55 % de humedad relativa en el área de formulación y 23°C de temperatura y 55 % de humedad relativa en el área de llenado. Esta acción permitió aplazar la importación de equipamiento con un valor de 230 000 USD por un periodo de 18 meses aproximadamente. **Conclusiones:** El desarrollo del trabajo tuvo un carácter innovador pues no se encontraron precedentes de este tipo de modificaciones en el sector y significó además una experiencia enriquecedora de intercambio técnico entre las dos entidades.

## Transferencia de tecnología de la formulación de las vacunas SOBERANAS a entidades externas

Herrera Y<sup>1</sup>, Martínez R<sup>1</sup>, González H<sup>1</sup>, Naranjo M<sup>1</sup>, Cepero Z<sup>1</sup>, Álvarez M<sup>2</sup>, Pérez H<sup>2</sup>, Chovel ML<sup>1</sup>, Climent Y<sup>1</sup>, Lora J<sup>1</sup>, Rodríguez R<sup>3</sup>, Herrera Y<sup>3</sup>, Ontivero I<sup>1</sup>, García T<sup>1</sup>, Marrero N<sup>1</sup>, Guillen B<sup>1</sup>, Martínez Y<sup>1</sup>, Rahimi A<sup>4</sup>, Verez V<sup>1</sup>, Doroud D<sup>4</sup>, Bigliari A<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Finlay de Vacunas (IFV)

<sup>2</sup>Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

<sup>3</sup>Laboratorios Farmacéuticos AICA<sup>+</sup>

<sup>4</sup>Instituto Pasteur de Irán (IPI), Teherán, República Islámica de Irán.

Email: yherrera@finlay.edu.cu

**Introducción:** El uso de CDMO y la transferencia de tecnología en productos biofarmacéuticos es común, como formulación, llenado y envase. Esto permite a las empresas acelerar la introducción de nuevos productos en el mercado sin tener que construir y validar una nueva instalación, y ambos reciben beneficios de la relación. **Materiales y Métodos:** El IFV acordó transferir la formulación de las vacunas de la serie SOBERANA<sup>®</sup> contra la Covid-19 a empresas con capacidad y experiencia en el procesamiento aséptico de vacunas como fueron BIOCEN, AICA<sup>+</sup> y el IPI. Equipos de trabajo y planes de transferencia de tecnología/línea de tiempo, recursos, tareas claves, estrategia regulatoria y criterios de éxito. Envío de documentos (mediante el uso de un sitio seguro en el servidor web del IFV) del proceso/protocolos/desarrollo del proceso/método analítico y especificaciones. Los procesos se adaptaron al sitio de recepción, su equipamiento y necesidad de escalamiento, el proceso de fabricación GMP anticipado se diseñó en detalle para generar protocolos y registros de producción para lotes GMP. **Resultados y Discusión:** Se logró escalar de 20L (escala en Desarrollo del IFV) a formulación en bolsas de 50-100-200L en BIOCEN y a sistemas de reactores semiautomáticos de formulación de 100-200L en el Instituto Pasteur de Irán y los laboratorios farmacéuticos AICA<sup>+</sup>. Corridas exitosas de ingeniería y consistencia cumplen con el rendimiento, la calidad y fueron comparables. Se lograron las LSOF para estos productos en las empresas receptoras, los autorizo de uso de emergencia y millones de dosis para la vacunación en nuestro país y en el exterior. Se presentan ejemplos concretos como BIOCEN, AICA<sup>+</sup> e Instituto Pasteur de Irán, para el proceso de formulación de vacunas Covid-19 bajo un enfoque “fast-track”. **Conclusiones:** Basados en una relación de confianza y trabajo exitosa, donde cada parte aporta lo mejor se si, con adecuada comunicación y trabajo colectivo para superar los retos técnicos y operativos, se lograron procesos de transferencia de tecnología de formulación de vacunas Covid-19 en un mínimo de tiempo que pudieron responder a la emergencia de la pandemia con todos los beneficios sociales y económicos que trajo a nuestros país y países amigos.

## Análisis de los parámetros críticos del proceso de esterilización en autoclave que garantizan un programa sólido de esterilización para el procesamiento aséptico

Luis LM<sup>1</sup>, González T<sup>1</sup>, Pérez R<sup>2</sup>, Montero R<sup>1</sup>, Juban L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División de Validación y Metrología ESINES

<sup>2</sup>Centro Nacional de Biopreparados

Email: lisette.luis@dvm.esines.cu

**Introducción:** El proceso de esterilización en autoclave es uno de los más frecuentes en la industria farmacéutica, teniendo en el Procesamiento Aséptico un rol clave. La demostración de la efectividad de estos procesos, de conjunto con las prácticas cotidianas, garantizan el control del ambiente y la calidad final de los ítems esterilizados. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis en el tiempo de los parámetros críticos de los procesos de esterilización como sustento a todo un programa que garantiza el estado validado de estos procesos. **Materiales y Métodos:** Para el estudio se recopilaron

los datos históricos derivados de la validación anual en una autoclave Marca Getinge modelo 2612, destinada a suministrar artículos y soluciones estériles para el procesamiento aséptico de productos farmacéuticos. Los datos de los últimos 5 años fueron analizados con el objetivo de demostrar tendencias relacionadas con otros programas de apoyo. Se emplearon gráficos de control y análisis de tendencia, para aquellos casos de valores numéricos y análisis de frecuencia para graficar diferentes hallazgos. **Resultados y Discusión:** Las comprobaciones no cuantitativas que se realizaron en los equipos demuestran que el programa de esterilización garantiza un resultado invariable en el tiempo. Por otra parte, todos estos resultados obtenidos de las mediciones de los parámetros críticos del proceso como temperatura y tiempo de esterilización y Factor de letalidad (Fo), garantizaron que las pruebas realizadas se mantengan dentro de los criterios de aceptación en el tiempo. El análisis de las tendencias para el valor de Fo en el tiempo muestra que, aunque se mantuvieron los criterios de aceptación para todas las configuraciones de cargas estudiadas, existe en algunas, la posibilidad de que en el tiempo se vayan fuera de este parámetro. Este resultado crea las bases para una actuación efectiva en aras de mantener la efectividad del proceso, así como modificar los tiempos de estudios durante las acciones de validación. **Conclusiones:** El procesamiento de los datos constituye una demostración de la efectividad del proceso de esterilización, además es una herramienta predictiva para abordarlo como programa.

## Racionalización en la validación del proceso de esterilización de cargas para la producción de vacunas

García I<sup>1</sup>, Rodríguez AR<sup>2</sup>, Villar A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> División de Validación y Metrología-ESINES

<sup>2</sup> Instituto Finlay de Vacunas

Email: ivet.garcia@dvm.esines.cu

**Introducción:** La producción de vacunas destinadas al enfrentamiento de la COVID-19 ha constituido en estos últimos años la tarea más importante asignada a la industria biofarmacéutica cubana, por lo que la disminución de los tiempos de calificación de los procesos involucrados en el aseguramiento de la esterilidad resultó de vital importancia. El objetivo de este trabajo es mostrar el impacto en la disminución del tiempo empleado y costos asociados a la validación del proceso de esterilización por calor húmedo de los materiales empleados como parte del procesamiento aséptico, mediante el agrupamiento de las cargas, sin dejar de cumplir con la normativa vigente. **Materiales y Métodos:** Se desarrolló un protocolo con patrones de cargas de materiales sólidos/porosos obtenidos de la unificación de cargas existentes y cargas nuevas, manteniendo los programas empleados rutinariamente, para la validación del proceso de esterilización en la autoclave DE LAMA utilizada en la producción de IFA de Vacunas. Se empleó un registrador de temperatura Validator, termopares tipo T, iRTD, pozo seco, incubadora y viales de indicadores biológicos de *Geobacillum Stearothermophilus* con una concentración de partida de 10<sup>6</sup> esporas, como reto al proceso. Se realizó la comparación entre tiempo real empleado y costo de los estudios de las cargas unificadas contra el estimado de las cargas por separado. **Resultados y Discusión:** Después del análisis realizado para la unificación de las cargas, se ejecutaron los estudios de distribución de temperatura para comprobar la homogeneidad, de penetración del calor para determinar los puntos fríos y de reto microbiológico para verificar el desempeño del equipo, obteniendo en todos los casos resultados satisfactorios. Además, se logró disminuir el tiempo empleado y el costo de los estudios al validar las cargas unificadas y no de manera independiente. **Conclusiones:** Se logró la racionalización, en cuanto a tiempo y costos, de la validación del proceso de esterilización de las cargas involucradas en la producción de vacunas, manteniendo el cumplimiento de los estándares regulatorios.

## Diseño y construcción en Cuba de la primera cabina con estándar GMP para la inspección óptica manual de medicamentos

Morales R<sup>1</sup>, Hidalgo LC<sup>1</sup>, Álvarez C<sup>1</sup>, Montané M<sup>1</sup>, González A<sup>1</sup>, Rodríguez J<sup>1</sup>, Cazañas L<sup>1</sup>, Hormía D<sup>2</sup>, Barrios M<sup>2</sup>, Frontela D<sup>2</sup>, Sartorio J<sup>3</sup>, González A<sup>4</sup>, Quiñones F<sup>4</sup>, Martínez LA<sup>4</sup>, Olmo PA<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Industrial Biotecnológico CIGB MARIEL S.A.

<sup>2</sup> BioCen

<sup>3</sup> BioCubaFarma. 4.CIDP “Grito de Baire”

Email: raul.morales@cigbmariel.cu

**Introducción:** Las principales agencias regulatorias internacionales y el CECMED en el ámbito nacional, establecen que el 100% de las unidades de todos los lotes de productos fabricados, deben ser sometidos a inspección óptica 100% por el método manual, semiautomático o automático. Este trabajo tiene como objetivo: Presentar a las empresas de la OSDE BIOCUBAFARMA la primera cabina con estándar GMP fabricada en Cuba para la inspección óptica de medicamentos de las diferentes formas farmacéuticas. **Materiales y Métodos:** Para materializar el proyecto se tomó como referencia la cabina existente en BioCen y otras entidades de la OSDE, entre ellos, el CIGB, IFV, el CIMy la Planta de Sueros y Hemoderivados. **Resultados y Discusión:** La nueva cabina fue diseñada y fabricada por un equipo multidisciplinario de especialistas del CIGB Mariel, BIOCEN y el CIDP “Grito de Baire”. El propósito principal fue superar las limitaciones de la cabina anterior que impedían cumplir con el estándar GMP, entre las que destacan; eliminación de la madera como material de construcción, la inclusión de un sistema de control que garantiza cuatro niveles de intensidad de luz e, incorporación de componentes de entrada y salida de corriente eléctrica que garantiza la interconexión sin riesgo de varias cabinas. Los cuatro niveles de intensidad de luz, 2 000 a 12 000 lux, permiten la inspección en este equipo de productos de cualquiera de las formas farmacéuticas contenidas en blíster, bolsa, frasco de vidrio, ampollita y vial, así como en los recipientes obtenidos por tecnología BFS (soplado, llenado y sellado), que incluye frascos y ampollas de plásticos semitransparentes. **Conclusiones:** La construcción de la primera CIOM con estándar GMP en el país, tiene dos impactos relevantes: 1) Constituye un aporte de nuestra OSDE a la independencia tecnológica del país. 2) Conlleva a un ahorro significativo de recursos financieros, teniendo en cuenta que una cabina con estas prestaciones supera los 4 000 USD en el mercado internacional. A partir de este momento las empresas de nuestra OSDE tienen a su alcance una cabina que puede ser empleada en el proceso de inspección 100% de productos de todas las formas farmacéuticas.

## La ruta regulatoria de la vacuna Abdala<sup>®</sup> desde la I+D hasta el Autorizo de Uso en Emergencia

Colectivo de autores de la vacuna Abdala<sup>®</sup> 1,2,3,4 y Limonta M

<sup>1</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

<sup>2</sup> Laboratorios AICA

<sup>3</sup> Centro de Inmunoensayo

<sup>4</sup> Laboratorio de la Defensa Civil

Email: miladys.limonta@cigb.edu.cu

**Introducción:** La investigación y desarrollo de la vacuna Abdala<sup>®</sup> tiene sus antecedentes en primer lugar en la necesidad de creación de una vacuna autóctona ante la creciente epidemia mundial desatada por el virus SARS-CoV-2 entre finales del 2019 e inicios del 2020. En segundo lugar, la experiencia del CIGB en la producción de vacunas que lo han convertido en centro pionero de la Biotecnología cubana, específicamente por contar con una sólida y robusta plataforma para la producción de la vacuna Heberbiovac<sup>®</sup>. **Materiales y Métodos:** Su composición se basa en la proteína recombinante RBD (dominio de unión al receptor del ACE2 del virus SARS-CoV-2) adyuvada en gel de hidróxido de aluminio para su administración por vía intramuscular. **Resultados y Discusión:** En la

medida que avanzó el desarrollo farmacéutico y tecnológico desde las etapas tempranas de la I+D se conformó el módulo que contiene la caracterización físico química del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado, así como también la información regulatoria del sistema productivo. Una vez que se obtuvo el producto terminado en condiciones de buenas prácticas de fabricación (BPF) se iniciaron los estudios farmacológicos y toxicológicos que demostraron la no toxicidad de la vacuna en el rango de dosis estudiado en dos especies de animales diferentes. Mientras que el desarrollo clínico demostró que la vacuna es segura y bien tolerada; con una eficacia del 92.28% contra la enfermedad sintomática, 100% contra la enfermedad sistémica severa y la muerte. **Conclusiones:** El expediente en formato CTD fue presentado a la Autoridad Reguladora Cubana CECMED en el mes de junio del 2021. El 9 de Julio del mismo año, el CECMED otorgó la aprobación del Autorizo de uso en Emergencia a la Vacuna Abdala<sup>®</sup>, convirtiéndose de esta forma en la primera vacuna anti Covid-19 de Latinoamérica.

## Validación del proceso de obtención del Ingrediente Farmacéutico Activo del Péptido Inmunomodulador 814

Martorell Y, Pérez E, Álvarez T, Pichardo D, Rodríguez E, Tamayo G, Rodríguez D, Núñez Y, Antequera AJ, Pico L, Castellanos I, Fernández Z, Ortega V, Travieso JC, Linares Y, Sosa R, Fasco D, De la Fé MY, Águila M, Barcelona S, Morales R, Banderas A, González E, Díaz B, García Y, Blanco E, Barrueta Z, Abreu M, Guilarte D, Oliva E, Fernández A, Rodríguez N, Ojeda Y, Baquero D, González Y

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Email: yaima.martorell@cigb.edu.cu

**Introducción:** El Ingrediente Farmacéutico Activo del Péptido Inmunomodulador 814 es un producto lineal de 27 aminoácidos, obtenido por síntesis en fase sólida, con el C-terminal en forma de amida y como sal de trifluoroacetato, el cual es liofilizado para su uso en la formulación del producto Jusvinza. La introducción del producto en el protocolo de actuación contra la Covid-19 hizo necesario validar y caracterizar el proceso de producción en cada una de sus etapas. **Materiales y Métodos:** La validación y caracterización del proceso fue realizada con tres lotes consecutivos de IFA provenientes de diferentes procesos de síntesis química. Las variables evaluadas fueron: remoción de las impurezas del tipo químicas y peptídicas, la pureza, la integridad del péptido sintético obtenido, tamaño molecular y el comportamiento de la humedad residual del producto durante el proceso de liofilización. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos ofrecieron una información completa y detallada del comportamiento de las diferentes variables del proceso, demostrando con un alto grado de seguridad y calidad que existe consistencia y una alta reproducibilidad del mismo, que el producto cumple con los atributos de calidad predeterminados y durante las distintas etapas del proceso no se afecta la identidad del péptido obtenido, existe una adecuada remoción de impurezas, un aumento de la pureza y niveles de humedad dentro del rango establecido. **Conclusiones:** La estrategia de validación empleada para la caracterización del proceso de obtención del péptido sintético fue efectiva y permitió evaluar el cumplimiento de los principales atributos de calidad del producto, en cada etapa del proceso.

## Validación de Proceso de Producción del Ingrediente Farmacéutico Activo de la vacuna Abdala®

Rodríguez I, De la Torre Y, Martínez CB, Zamora J, Gómez Y, Castillo M, Vázquez K.  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología  
Email: ivonne.rodriguez@cigb.edu.cu

**Introducción:** El Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de la vacuna Abdala® es la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD). En el año 2021 se estableció la producción de esta proteína en el CIGB a escala industrial. **Materiales y Métodos:** La validación del proceso de producción se realizó en 3 lotes de IFA, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: evaluación de la consistencia del proceso, mediante el análisis de los puntos de control, puntos de inspección y calidad del IFA; evaluación de la remoción de impurezas de los diferentes pasos del proceso y controles adicionales para caracterización del IFA. **Resultados y Discusión:** Los 3 lotes analizados cumplieron con los límites establecidos tanto en los controles del proceso como en los puntos de inspección y las características de calidad del IFA. Los resultados de la caracterización específica de los pasos cumplieron con los criterios de aceptación previamente establecidos. En la evaluación de la remoción de impurezas se evidenció que: el paso Concentración-Diafiltración 1 remueve el contenido de Metanol presente en el sobrenadante de la fermentación; en Cromatografía de Afinidad por Iones Metálicos se remueve la mayor cantidad de impurezas presentes en el producto (carbohidratos, proteínas del hospedero y ADN) e incrementa la pureza por electroforesis; la Cromatografía de Hidrofobicidad remueve carbohidratos, proteínas de levadura, cobre e incrementa la pureza; el paso Concentración-Diafiltración 2 (PCD) remueve cobre y proteínas de levadura. Los resultados de caracterización del IFAPor Espectrometría de Masas, evaluación del perfil de N-glicosilación y evaluación de los espectros de Dicroísmo Circular del ultravioleta lejano y cercano evidencian la integridad e identidad de la proteína RBD, la similitud entre los 3 lotes evaluados y con respecto a los lotes anteriores. **Conclusiones:** La combinación de los pasos del proceso de producción de la proteína RBD permite eliminar las impurezas de diferentes tipos, garantizando así que se logre producir consistentemente un IFA que cumple con las características de calidad establecidas en su especificación.

## Calificación de la metodología automatizada de desinfección con peróxido de hidrógeno

Martell R, Hernández L, Pérez M.  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.  
Email: rolando.martell@cigb.edu.cu

**Introducción:** La desinfección automatizada de superficies en el procesamiento aséptico de Biofarmacéuticos, mediante la tecnología de Micronebulización de peróxido de hidrógeno y su uso alterno con un desinfectante de amplio espectro, es una recomendación entre los requisitos más actuales de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Estériles (**anexo 1 BFPE EU**). Esta tecnología elimina todos los inconvenientes del proceso manual, facilitando la Calificación y Validación de la metodología que es un requisito de las Buenas Prácticas de Fabricación. En este trabajo mostramos el procedimiento y los resultados obtenidos en la calificación de la metodología de nebulización con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la desinfección terminal de cuartos limpios en el CIGB. Las evidencias obtenidas corroboran que si realizamos un adecuado desarrollo de ciclos y posibilitamos la combinación de factores como: La termodinámica del equilibrio líquido vapor, la concentración del biocida en el ambiente, el aspecto físico químico como la difusión del biocida en las superficies y el aire y duración de la exposición, es posible obtener la reducción de 6 log de la carga del bioindicador usado como reto. **Materiales y métodos:** Los materiales y equipos usados son los básicos mínimos para aplicar la tecnología, realizar el control del proceso y la calificación. Se diseñó una metodología

considerando la distribución espacial de equipos y mobiliarios, en su relación con los sitios donde como objetivo se especificaba alcanzar el criterio de reducción de 6 log de la carga del bioindicador. **Resultados y discusión:** Se obtuvieron resultados satisfactorios en la mayoría de los locales considerados en el estudio, sólo en 2 locales, por sus condiciones de distribución espacial de equipos y mobiliario, necesitan un trabajo de desarrollo de ciclos aun mayor, incluyendo comprobaciones del nivel de reducción de biocarga antes de la calificación. **Conclusiones:** Se confirmó la idoneidad del diseño de la metodología para lograr un efecto esporicida reproducible y reducir en 6 log la carga biológica del bioindicador en los sitios de muestreo seleccionados. Los resultados del monitoreo microbiológico obtenidos en las tres corridas de calificación después de realizado el proceso de nebulización cumplen con los límites establecidos según la clasificación del aire.

## **Aseguramiento de la cadena de frío durante la transportación de la vacuna Abdala® desde La Habana al continente asiático**

Castañeda F, Chuay C, Galán J, Rodríguez A, Delgado I, Vázquez K, Hernández L, Jiménez D, González L

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Email: francisco.castaneda@cigb.edu.cu

**Introducción:** La vacuna anti COVID-19 Abdala® fue desarrollada por el CIGB para enfrentar la COVID-19 tanto en Cuba como en otros países que la demanden. Como parte del aseguramiento logístico, se llevó a cabo la calificación de la operación (CO) de la cadena de frío (CF) para el traslado de esta vacuna hacia el continente asiático. **Materiales y Métodos:** Para cumplir este objetivo se realizó un análisis de riesgo para la selección del peor caso. Se realizaron 3 corridas simulando el itinerario seleccionado en condiciones de invierno, con dos cajas isotérmicas Modelo M-05, 3 monitores de temperatura Testo 177-T4 y 6 acumuladores de frío por caja, tanto para la máxima capacidad de la caja como para la mínima. Se utilizó placebo de la vacuna con 5 mL en viales 10R envasados en estuches x 10 bbs como producto a retar. **Resultados y Discusión:** Las curvas de temperatura obtenidas para las corridas de mínima capacidad muestran una distribución más variable de la temperatura con respecto a las obtenidas para la máxima capacidad debido a que al haber menos masa refrigerada, esta es más sensible a las variaciones de la temperatura ambiental. No obstante, tanto para la máxima capacidad como para la mínima, durante todo el tiempo que duró la simulación, la temperatura del producto se mantuvo dentro de los límites de 2 a 8 °C. **Conclusiones:** El sistema de embalaje para la transportación de la vacuna Abdala® cumplió las condiciones para asegurar su transporte de 2 a 8°C. El acondicionamiento propuesto para la caja isotérmica M-05 garantiza una autonomía de 150 horas. Este resultado podría extenderse a otros productos parenterales líquidos en bulbos 10R envasados en estuches x 10 bulbos.

## **Caso de estudio: Manejo de la Integridad de datos durante la validación del procesamiento aséptico de la filtración esterilizante de Ingredientes farmacéuticos activos**

Pérez M, Hernández L, León Y

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Email: mayte.perez@cigb.edu.cu

**Introducción:** La implementación del sistema de integridad de datos se debe garantizar durante todo el ciclo de vida del producto y es crucial para garantizar la confianza entre la industria y las agencias reguladoras. La veracidad de los datos obtenidos durante la validación del procesamiento aséptico impacta en la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación en los procesos de fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA). Se propone realizar un diagnóstico del manejo de la

integridad de los datos recopilados durante la validación de las operaciones de procesamiento aséptico de la filtración esterilizante. Se recomiendan acciones para minimizar las fallas detectadas. **Materiales y Métodos:** Un grupo multidisciplinario preparó una lista de chequeo para identificar el formato de los datos: electrónicos o en papel y las acciones manuales durante su ciclo. Para evaluar la criticidad en cuanto al impacto que una deficiencia en la integridad de datos puede tener en el resultado final de la operación, se realizó una evaluación de riesgo mediante el Método de Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE). Se establecieron los aspectos para la valoración de severidad, ocurrencia y detección, en una escala de 1 a 3 para el cálculo del número de prioridad de riesgo. **Resultados y Discusión:** Para el análisis se muestra el ciclo de vida de los datos en papel y electrónicos generados durante la validación del procesamiento aséptico de filtración de IFA. Se determinó la criticidad teniendo en cuenta la toma de decisiones en el proceso y el riesgo potencial de que sean falseados, borrados o modificados y la oportunidad de detectarlo. Se identificaron y analizaron las fuentes potenciales de fallo de integridad de datos. El AMFE conllevó a proponer medidas a largo plazo para lograr el estado de control deseado y medidas provisionales para reducir el riesgo. **Conclusiones:** El adecuado diagnóstico del manejo de los datos que se obtienen durante el procesamiento aséptico es la herramienta inicial para establecer un sistema de integridad de datos de la operación. La implementación de acciones permite reducir el riesgo potencial de fallas en la integridad de los datos utilizando los principios de ICH Q9.

## Liofilización a granel del Péptido Inmunomodulador Jusvinza<sup>®</sup>: una alternativa viable para la Industria Biofarmacéutica

Blanco E<sup>1</sup>, Díaz B<sup>1</sup>, García Y<sup>1</sup>, Barrueta Z<sup>1</sup>, Abreu M<sup>1</sup>, Guilarte D<sup>1</sup>, Oliva E<sup>1</sup>, Fernández A<sup>1</sup>,. Álvarez T<sup>1</sup>, García A<sup>2</sup>, Águila G<sup>2</sup>, Martorell Y<sup>1</sup>, Pérez E<sup>1</sup>, Cruz O<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

<sup>2</sup> Empresa Laboratorios AICA+.

Email: eliane.blanco@cigb.edu.cu

**Introducción:** Jusvinza<sup>®</sup> es un péptido inmunomodulador que fue diseñado y desarrollado para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Recientemente fue incluido en el protocolo de actuación para enfrentar la enfermedad COVID-19 por inducir una disminución significativa de las citocinas IL-17 y del IFN- $\gamma$  en los pacientes. De acuerdo con el rápido crecimiento de la demanda del producto fue necesario introducir el proceso de secado por liofilización a granel, un método novedoso para los péptidos en la industria biofarmacéutica. **Materiales y Métodos:** Para la evaluación de este método se emplearon bandejas de acero inoxidable AISI 316Lyoprotect<sup>®</sup>, cuyo componente fundamental es una membrana permeable al vapor que evita la pérdida del producto y la contaminación cruzada. El proceso se implementó en una liofilizadora Telstar (Lyomega 10ST) donde las operaciones de carga, descarga y conformación del producto se realizaron bajo un flujo laminar de techo en un área aséptica de clasificación A/B. La receta de liofilización fue diseñada a partir de un estudio previo de Liomicroscopía y de Análisis Térmico Diferencial del péptido, evaluándose su consistencia en 41 lotes. Las variables analizadas para evaluar la eficacia del método fueron: contenido de humedad residual y solvente residual. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos en todos los lotes evaluados demostraron la idoneidad del método de liofilización a granel. Se demostró que el proceso es consistente y reproducible, con un ciclo de liofilización de 72 h, contenido de humedad fue  $\leq 10\%$  y el acetonitrilo residual  $\leq 300$  ppm cumpliéndose satisfactoriamente las especificaciones de calidad establecidas. Las características organolépticas, contenido peptídico y pureza del péptido no se vieron afectadas por este método. **Conclusiones:** El nuevo proceso de secado por liofilización a granel del péptido es viable y permite obtener el producto en condiciones asépticas bajo las Buenas Prácticas de Fabricación.

## Sistemas Críticos: Monitoreo de atributos de calidad para el suministro de agua purificada a la producción de Abdala®

Hernández A, Vizcaino R, Ríos J, Velazco A, De la Cruz T, Gasmuri C.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Email: alexander.martinez@cigb.edu.cu

**Introducción:** Los sistemas de apoyo crítico, son considerados esenciales en la elaboración de Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) por vía aséptica, dado su nivel de impacto en la calidad del producto terminado, por lo que deben ser operados y mantenidos en un estado de control para proporcionar consistencia en el suministro a las áreas productivas. A diferencia de otros ingredientes de productos farmacéuticos, el agua generalmente se extrae de un sistema a demanda y no está sujeta a ensayos, ni a la liberación de lotes antes de su uso; la garantía de la calidad del agua para cumplir con las expectativas bajo demanda es, por lo tanto, esencial. El proceso objeto de análisis es el sistema de agua purificada (AP) no 1, cuyo fin es suministrar agua de calidad farmacéutica a las producciones de del IFA de la vacuna Abdala®. **Materiales y Métodos:** Los métodos de ensayos utilizados se seleccionaron de acuerdo a los requisitos establecidos en las farmacopeas y Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) vigentes; e incluye atributos químicos y microbiológicos. La metodología se estructuró en: establecimiento de puntos de muestreo y uso en el sistema de producción, ejecución de ensayos; procesamiento de datos y evaluación de tendencias en el cumplimiento de las especificaciones de calidad. Se garantizó que los ensayos para el control están verificados, según establecen las Buenas Prácticas de Fabricación. **Resultados y Discusión:** La eficiencia en la respuesta analítica de estos ensayos, es crucial para detectar desviaciones de los rangos aceptables, (Límites de alerta y acción) y tomar acciones preventivas en el proceso para mantener la calidad del agua. Los resultados de conductividad estuvieron por debajo de 1,3  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , para el Carbono Orgánico Total entre 8,16 y 200  $\mu\text{g}/\text{L}$  y el conteo de aerobios mesófilos se mantuvo entre 0 y 20 ufc/mL, con ausencia de microorganismos patógenos. Por otra parte, la información histórica de incidencias colectada como resultado de la supervisión del proceso fue suficiente para determinar las tendencias en el comportamiento de los atributos de calidad. **Conclusiones:** Los resultados proporcionan información sobre el rendimiento del sistema de apoyo crítico, a menudo de forma inmediata, y sirven como indicadores de control del proceso y de la calidad del Agua Purificada suministrada a la producción de Abdala®.

## Validación de la técnica de RP-HPLC para el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y Producto Terminado (PT) del Péptido Inmunomodulador CIGB-814

Rojas J, La O M, Moya G, Costa L

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Email: jennifer.rojas@cigb.edu.cu

**Introducción.** EL CIGB-814 es péptido sintético utilizado como una alternativa terapéutica para controlar la hiperinflamación, regular la respuesta inmunitaria y reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con la COVID-19. Por tanto, surge la necesidad de validar el método de HPLC-RP para este producto y elevar su estándar regulatorio como se establece en las regulaciones internacionales de calidad de los productos biofarmacéuticos. En este trabajo se presenta la validación del método de HPLC-RP para el IFA y PT del CIGB-814. **Materiales y Métodos:** Se utilizó un sistema de HPLC (Shimadzu, Japón), con flujo de trabajo de 0,8mL/min, detección a 226 nm, columna C18Vydac150 x 4.6 mm, 5 $\mu\text{m}$  y gradiente de 0% a 80% de acetonitrilo en 0.5% de TFA. Se analizaron lotes de IFA y PT. **Resultados y Discusión:** Las principales modificaciones detectadas durante el tratamiento térmico fueron la degradación de la proteína con pérdida de los extremos N y C. El método es lineal

en el rango entre 50-150% de la carga nominal inyectada con coeficiente de correlación de 0.99. El límite de detección del método fue de 0.01ug y el límite de cuantificación de 0.02 µg. Los coeficientes de variación (CV) obtenidos para la repetibilidad y la precisión intermedia fueron  $\leq 2\%$  para el tiempo de retención (Tr) y el porcentaje de área de la especie principal. El método es robusto bajo ligeras modificaciones en las condiciones de corridas. Las muestras se mantuvieron estables por 24 horas luego de su preparación con coeficientes de variación menores de 1% para el Tr y el porcentaje de área de la especie principal. **Conclusiones:** La validación del método fue capaz de detectar degradaciones. Se demostró la respuesta lineal del ensayo en el rango de 10-30ug. El límite de detección y cuantificación se estableció para 0.01ug y 0.02 ug respectivamente. El método es preciso con CV inferiores a los establecidos. El método es robusto ya que ligeras modificaciones en las condiciones de corrida no afectan los resultados de las muestras analizadas.

## **Análisis de brecha del control microbiológico ambiental según nueva regulación del CECMED en una planta multiproducto**

Reyes B<sup>1</sup>, Córdoba M<sup>2</sup>, Bacardi D<sup>1</sup>, Labrada I<sup>3</sup>, González D<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento Planta 2 de producción

<sup>2</sup> Departamento de Mejoramiento e Ingeniería de la Calidad dirección de Gestión de la calidad y asuntos regulatorios

<sup>3</sup> Departamento Planta de Pesada USP

**Introducción:** El riesgo principal en las áreas multiproducto, está en la posibilidad de las contaminaciones cruzadas y por tanto el monitoreo ambiental se convierte en un aspecto crítico para la ingeniería de control. El programa de monitoreo variará en dependencia de las operaciones que se realicen, este tiene un importante significado en la evaluación de la efectividad del control de la contaminación y en la identificación de las amenazas específicas para la pureza del producto. El objetivo de este trabajo es evaluar el cumplimiento de los requerimientos establecidos según la guía de la OMS, proponer modificaciones al PMA de acuerdo a lo recomendado en la Guía OMS. **Materiales y Métodos:** Los locales utilizados en este estudio corresponden a la unidad de producción de una Planta multiproducto la cual cuenta con una instalación remodelada diseñada cumplimentando el estándar constructivo en cuanto a materiales de construcción, clasificación de áreas limpias en "A, B, C y D", según establece el Anexo No. 4 de la Regulación 16-2012 del CECMED y según la Guía OMS 2012, y las interrelaciones que garantizan una linealidad de los flujos de personal, materiales y producto. **Resultados y Discusión:** Según los resultados en el caso de los locales de Fermentación/Recobrado fueron identificados un total de 3 locales que no cumplían con la frecuencia establecida por la OMS para el monitoreo por los métodos volumétrico y placa expuesta, 5 locales para el método de placa de contacto en este caso según la guía no aplica; en el caso del conteo de partículas se detectó que un total de 8 locales no requieren de control de partículas, para el caso de los locales de apoyo, purificación y filtración final se detectaron para los métodos volumétrico (10 locales) y placa de contacto (14 locales) que no coinciden la frecuencia de muestreo establecida en el PMA vigente con lo establecido en el Guía, así sucede para el método de placa expuesta para un total de 10 locales como resultado se propone cambiar las frecuencias a estos locales según lo establecido en el guía de la OMS. **Conclusiones:** Se propusieron las modificaciones al PMA de acuerdo a lo recomendado en la Guía OMS y se revisó y cambio como propuesta la frecuencia de monitoreo del conteo de partículas y microorganismos con la recomendación dada en la guía.

## Administración de riesgo a la calidad aplicado a las mejoras tecnológicas introducidas en la planta de producción multiproducto

Quevedo BM, González D, Reyes B, Cruz O, Leyva O, García I, Rodríguez I, Ferrero W, Savinova OE, Pérez M, Díaz B, Álvarez D, De Oro R, Montané M, Rodríguez EN, Pérez P, Campos M, Bacardi D, Álvarez A

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Email: barbara.quevedo@cigb.edu.cu

**Introducción:** En la Planta de Producción del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se realizó una remodelación capital. Este trabajo tuvo como objetivo realizar un Análisis de Riesgo (AR) para evaluar los riesgos de los posibles fallos que podían producirse en el proceso aplicado a las mejoras tecnológicas en las instalaciones, equipamiento principal y sistemas instalados. **Materiales y Métodos:** Se realizó el AR utilizándose Entrevistas, Tormentas de Ideas, Formación de Equipos de Trabajo, Método de las 6 "M" a través del diagrama de Ishikawa, Diagrama Matricial y el Análisis de Modo de Fallos y Efectos (AMFE). **Resultados y Discusión:** Se identificaron 8 fallos a los cuales están asociados 31 causas para el diseño constructivo, 2 para el nivel de riesgo muy alto (6,9%), 1 para el nivel de riesgo alto (3,4%), 25 para el nivel de riesgo medio (86,2%), valorándose que la mayor cantidad de fallos lo representó el nivel medio. Los fallos identificados requirieron acciones correctivas inmediatas que mitigaron y eliminaron los mismos. **Conclusiones.** Las mejoras tecnológicas en las instalaciones, equipamiento principal y sistemas instalados mejoran la calidad del proceso de producción aumentando la posibilidad de acceder a mercados más exigentes.

## Caracterización físico-química de las Aguas de Uso Farmacéutico del Primer Bloque CIGB-Mariel

Ercia D, Rodríguez ER, Hernández A, Velazco A, Vizcaino CR, Noa N.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Email: dalgys.ercia@cigb.edu.cu

**Introducción:** El agua en la industria farmacéutica es la materia prima más importante para los procesos utilizada tanto para la manufactura de los productos, integrando o no la formulación final, como para el lavado de equipos, recipientes y envases primarios. El agua purificada se produce, generalmente, por el tratamiento en varias etapas de un suministro de agua potable: suavizamiento, ósmosis inversa, ultrafiltración, e irradiación ultravioleta como procesos para la obtención. Precisamente, para lograr la puesta en marcha de los sistemas de agua purificada del CIGB-Mariel necesario demostrar que el agua obtenida en la primera etapa de validación cumple con los requisitos de calidad establecidos para su uso. **Materiales y Métodos:** Para ello se analizaron un total de nueve muestras durante 24 días. Estas fueron caracterizadas mediante técnicas analíticas de conductividad, dureza total y nitrato cuantitativo. **Resultados y Discusión:** Los resultados demuestran el cumplimiento de los requisitos de calidad del agua de uso farmacéutico, las cuales están establecidas en farmacopeas (Farmacopea Europea - PhEur, Farmacopea de los Estados Unidos - USP, y otras). **Conclusiones:** Los valores de conductividad y de nitrato de las muestras de Agua de Uso Farmacéutico se mantuvieron por debajo de los límites establecidos; mientras que los valores de dureza total fueron disminuyendo progresivamente hasta que se alcanzaron valores por debajo del límite.

## Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el procesamiento aséptico de la filtración esterilizante en instalación multiproducto del CIGB

Álvarez Y, Urrutia E, Mora Y, Bouyón R, Martell R, Pérez M.  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.  
Email: yanieyis.alvarez@cigb.edu.cu

**Introducción:** La Gestión de Riesgos de la Calidad en la industria farmacéutica y especialmente en la fabricación de productos estériles, es de vital importancia por su impacto en la salud. El objetivo del presente trabajo es, diseñar y aplicar, matrices de gestión de riesgos para validar el proceso aséptico de la filtración esterilizante de tres Ingredientes Farmacéuticos Activos recombinantes en una facilidad tecnológica multiproducto del CIGB. **Materiales y Métodos:** Para el diseño de la simulación del proceso se elaboraron las matrices de riesgos siguientes: Matriz de riesgos para la determinación del peor caso teniendo en cuenta como principales componentes de riesgo: volumen a filtrar, tiempo de corrida y número de muestras; Matriz de Riesgos de Análisis del Modo y Efecto de Fallas para analizar los riesgos del proceso aséptico simulado y; Matriz de riesgos para la identificación de intervenciones rutinarias y no rutinarias. **Resultados y Discusión:** Se obtuvo el producto con mayor Matriz de Clasificación de Riesgos y Filtrado que definió el “peor caso”. Se identificaron, además, las causas potenciales que tienen mayor influencia en las fallas del proceso de filtración en la unidad multiproducto que son: inadecuada capacitación del personal y problemas de suministro de insumos para la validación. Se proponen acciones a tomar para minimizar el riesgo. Se evaluaron como parte de las corridas, dos de las intervenciones no rutinarias identificadas, obteniéndose resultados satisfactorios. **Conclusiones:** Se constató que la utilización conjunta y complementaria (no excluyente) de las herramientas de análisis de riesgos y sus respectivas matrices, constituye una guía que ayuda metodológicamente a discernir el riesgo y a gestionar adecuadamente el proceso de validación. Los resultados de la aplicación de las matrices de riesgo en las validaciones de procesamientos asépticos continuos realizados, resultaron conformes respecto a las especificaciones.

## Impacto del diseño y clasificación de área en el Programa de Monitoreo Ambiental en una planta multiproducto remodelada

Bacardí DM, González D, Reyes B, Marín YL, Córdova M, Mariol R, Quevedo BM.  
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.  
Email: dania.bacardi@cigb.edu.cu

**Introducción:** Una nueva instalación fue diseñada cumpliendo el estándar constructivo en cuanto a materiales de construcción para lograr la clasificación de áreas limpias en “A, B, C y D” y las interrelaciones dentro de la instalación, a raíz de un proyecto de remodelación capital de la misma, para satisfacer demandas de productos biotecnológicos para mercados con una mayor exigencia regulatoria. En este trabajo se analiza la influencia de las características mejoradas como: diseño, clasificación de áreas, operaciones, flujos de materiales y personal, conjuntamente con las acciones documentales y la adecuación del Programa de Monitoreo Ambiental (PMA) Rutinario y Alternativo durante 2 años consecutivos. **Materiales y Métodos:** Se diseñaron 4 áreas independientes: Pesada, Fregado, Fermentación-Recobrado y Purificación, se instalaron 6 Unidades Manejadoras de Aire para asegurar la segregación del clima, se incorporó la remodelación de paredes, pisos, techos, nuevos puntos de uso de agua, nueva adquisición del equipamiento principal teniendo en cuenta un proyecto de tecnología a una escala productiva industrial de mayor capacidad a la existente. **Resultados y Discusión:** Durante la puesta en marcha se monitoreó con el PMA Alternativo, se realizó la calificación de todos los locales según lo construido y posteriormente con el PMA rutinario. Durante el año 2020 se reportaron 7 No conformidades ambientales por resultados fuera del límite de acción por los diferentes métodos, todas de menor criticidad y sin impacto en el proceso. Se rediseñó el local de

Filtración Final, se modificaron flujos de materiales/personas/producto y se recalifico al personal. En el año 2021 se ejecutó un cambio de campaña cuyas mediciones se realizaron con el PMA Alternativo sin evidenciarse No Conformidades, las áreas limpias de la planta mantuvieron condiciones ambientales microbiológicas y físicas adecuadas para garantizar la seguridad ambiental durante el proceso de fabricación. **Conclusiones:** Las modificaciones propuestas para esta instalación permiten aumentar la seguridad del producto y el estándar regulatorio de los posibles productos a producir en esta nueva instalación.

## **Control Estadístico para evaluar la consistencia del proceso y la calidad del producto. Caso de estudio: Fabricación del Péptido Inmunomodulador 814**

Barcelona S, Pérez E, Rodríguez E, Álvarez T, Fernández Z, Ortega V, Tamayo G, Águila M, Martorell Y, Pichardo D, Rodríguez D, Antequera AJ, Pico L, Castellanos I, Rodríguez B, Núñez Y, Linares J, Colas D.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Email: silvia.barcelona@cigb.edu.cu

**Introducción:** El objetivo general del presente trabajo es evaluar el desempeño del proceso de obtención Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) del Péptido Inmunomodulador 814 empleando un Control Estadístico para la mejora del proceso de obtención del producto. Como objetivos específicos nos propusimos identificar las variables a ser analizadas para introducir el Control Estadístico, analizar los posibles errores y variaciones indicados por los gráficos de control, evaluar y comparar los resultados logrados, aplicar métodos estadísticos buscando destacar la importancia y contribución provenientes de su aplicación para monitorear procesos y apoyar acciones correctivas en la producción. **Materiales y Métodos:** Se utilizó el método de Estadística Descriptiva utilizando variables cuantitativas continuas. Se identificaron las variables críticas del proceso productivo (Pureza, Identidad, Contenido Peptídico y Límite Microbiano). Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa Statgraphics Centurion XVI (software estadístico) y Microsoft Excel. Se evaluaron los comportamientos de cada variable mediante gráficos de control y análisis de capacidad. **Resultados y Discusión:** Se observó que en cada una de las variables estudiadas los datos se encontraban dentro de los rangos esperados según características de calidad teniendo en cuenta las especificaciones o referencias de la variable. Los valores de las especificaciones de calidad cuantitativas y los rendimientos de las operaciones del proceso para cada uno de los lotes estudiados arrojaron como resultado consistencia en la obtención del péptido por lo que no existieron modificaciones químicas, impurezas, degradaciones o modificaciones de las moléculas. **Conclusiones:** Se lograron niveles productivos seguros en el tiempo, teniendo en cuenta que es un producto sensible utilizado para lograr mejorías en los parámetros ventilatorios y marcadores de inflamación, lo cual conduce al restablecimiento de personas complicadas con la Covid-19. Se obtuvo una calidad máxima productiva con una pureza y esterilidad que garantizo la protección al paciente con máxima prioridad. El uso del Control Estadístico facilito diagnosticar el proceso y la toma de decisiones para las posibles mejorías productivas con vistas a tornar los productos fabricados más competitivos.

## Implementación de un Programa de Monitoreo Ambiental en la Planta No. 1 del CIGB, para la introducción de un nuevo producto

Suárez C<sup>1</sup>, Escalona M<sup>1</sup>, López R<sup>1</sup>, Ferrer A<sup>1</sup>, Moya Y<sup>1</sup>, Sánchez J<sup>1</sup>, Montero K<sup>1</sup>, Laporte C<sup>1</sup>, Coro F<sup>1</sup>, Lias E<sup>1</sup>, Almirola R<sup>1</sup>, Mena N<sup>1</sup>, Carmona D<sup>1</sup>, Echeverría B<sup>1</sup>, León A<sup>1</sup>.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

**Introducción:** Planta 1 es una Unidad Productiva dedicada a la fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) del virus de la Hepatitis B (HBsAg) para la fabricación de vacunas. Esta planta fue convertida en Multiproducto para producir a escala de desarrollo y producción el IFA de un nuevo producto. En este trabajo se expone el análisis para la elaboración y aprobación del Programa de Monitoreo Ambiental (PMA) para las áreas de Planta 1. **Materiales y Métodos:** Se evaluó la criticidad de los pasos de los procesos de producción para la obtención del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) y el nuevo producto, teniendo en cuenta el impacto de estos en el ambiente. Mediante métodos básicos como la Tormenta de Ideas, Método de las 6M's y la data histórica, se definieron los puntos críticos para definir el PMA rutinario. **Resultados y Discusión:** El resultado de la evaluación de la criticidad de los procesos demostró que el peor caso era la obtención del antígeno de superficie del HBsAg. Al analizar e identificar los escenarios de riesgos de las operaciones en cada área se definieron las zonas de riesgo del nuevo proceso. Con los resultados del análisis se reubicaron los puntos de muestreo, frecuencia de monitoreo, así como la introducción de nuevos métodos de muestreo en diferentes locales. **Conclusiones:** Se elaboró y se aprobó un PMA temporal y nueva edición de PMA de las áreas de Planta 1 para el nuevo producto.

## Comparabilidad entre lotes formulados en instalaciones del Centro de Inmunología Molecular y la Planta de Productos Parenterales Biocen 2

Escajadillo J.R.<sup>1</sup>, Fortunato Y.<sup>1</sup>, Díaz R<sup>1</sup>, Hidalgo L.C.<sup>2</sup>, Valladares N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular (CIM)

<sup>2</sup> Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

Email: jorger@cim.sld.cu

**Introducción:** El producto ior® EPOCIM se obtienen en el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Este producto es procesado en la Planta de Procesamiento Final, tanto la formulación como el llenado. En la etapa de formulación el producto formulado es filtrado hacia bolsas estériles y apirogénicas, las cuales son almacenadas de 2 a 8 °C hasta el momento de su llenado, donde se coloca el producto final en el formato de presentación requerido, a la concentración del principio activo según la dosis establecida. El procesamiento final en cuestión consta de las etapas de formulación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), llenado, inspección visual y etiquetado y envase. La capacidad instalada de la Planta de Procesamiento Final está inmersa en un proceso de reforma general. Por esta razón, se hace necesaria una transferencia del proceso de formulación de este producto hacia la Planta de Productos Parenterales 2 del BioCen (PPP2) como sitio alternativo de producción. Este informe tiene como objetivo presentar los resultados de la comparabilidad entre los lotes de producto formulado ior®EPOCIM obtenidos en PPP2 de BioCen y los obtenidos en el CIM para la presentación de 2000 UI/mL, con el fin de demostrar que el uso de PPP2 como sitio alternativo de formulación de EPOCIM no afecta los atributos de calidad del producto. **Materiales y Métodos:** Documentación técnica asociada al proceso, análisis estadístico utilizando el software Minitab 17. **Resultados y Discusión:** Los resultados mostraron que no existe diferencia significativa entre los lotes formulados en el CIM y los formulados en el BioCen. **Conclusiones:** Este informe de comparabilidad muestra la posibilidad de contar con un sitio alternativo de formulación en las instalaciones productivas de la PPP2 de BioCen ya que se cumplieron todas las especificaciones de calidad requeridas para la liberación de los lotes formulados en dicha instalación.

## Validación del proceso de fabricación del producto final VAXIRA®

Fernández A; Márquez K; Cuervo R; Escajadillo JR, Romero J, Tulain E

Centro de Inmunología Molecular

Email: aneet@cim.sld.cu

**Introducción:** La validación es una parte integral del aseguramiento de la calidad; que implica el estudio sistemático de sistemas, instalaciones y procesos destinados a determinar si desempeñan las funciones previstas de manera adecuada y coherente según se especifica. Un proceso validado es aquel que ha demostrado proporcionar un alto grado de seguridad de que se producirán lotes uniformes a escala comercial, que cumplen consistentemente con las especificaciones definidas en el mismo. La vacuna VAXIRA® se produce en las instalaciones productivas de la Planta de Procesamiento Final del Centro de Inmunología Molecular (CIM). El proceso tecnológico de VAXIRA® consiste en la filtración esterilizante, la adyuvación con alúmina del ingrediente farmacéutico activo (IFA) del AcM racotumomab, llenado aséptico e inspección visual. **Materiales y Métodos:** El objetivo de esta investigación es demostrar que el proceso de fabricación del producto final VAXIRA® evaluado como un conjunto integral, demuestran control de sus variables y tienen la capacidad de generar un producto que cumple con los atributos de calidad predeterminados. En la validación inicial del proceso de fabricación de VAXIRA®, se utilizaron nueve lotes producidos que se originaron a partir de lotes de IFAs de racotumomab diferentes. **Resultados y Discusión:** El proceso de filtración esterilizante, adyuvación, llenado e inspección visual se realizó cumpliendo con los parámetros de operación establecidos, así como con los controles de proceso se encontraron dentro de los criterios de aceptación. El rendimiento del llenado aséptico, así como el índice de rechazo en la obtención de lotes de producto final VAXIRA® indican un buen desempeño de las etapas de llenado aséptico e inspección visual. Se evidencian que los resultados de control de la calidad realizados a los lotes VAXIRA® reflejan el cumplimiento de los criterios de aceptación. Por lo que el proceso de llenado cumple con los parámetros establecidos para VAXIRA® tipificados en su ficha de especificación para el producto final. **Conclusiones:** Se demostró consistencia y reproducibilidad en el proceso de obtención de VAXIRA® en la planta de procesamiento final.

## Introducción de la Serialización farmacéutica en los procesos de envases del Centro de Inmunología Molecular

Gómez Y

Centro de Inmunología Molecular, (CIM)

Email: yanelda@cim.sld.cu

**Introducción:** El incremento de la demanda de productos farmacéuticos como consecuencia de la pandemia global Covid-19, ha puesto a relieve la necesidad de reforzarse los mecanismos contra la falsificación de medicamentos, por ello la relevancia de la trazabilidad de los procesos finales de fabricación, en particular los de etiquetado y envases son decisivos en la identificación correcta, seguimiento y control de los productos farmacéuticos, biológicos y vacunas. El Centro de Inmunología Molecular (CIM) empresa de alta tecnología correspondiente al sector de BioCubaFarma, desde varios años estudia la posibilidad de la implementación de un sistema de serialización más avanzado del que se cuenta en la actualidad (código de barras 1D) asignado por la Cámara de Comercio de Cuba. El sistema a implementar GS1 Data matrix 2D nos aportará mayor información en la trazabilidad del producto final marcado con láser en el material de envase secundario, algo que se nos viene exigiendo por parte de los clientes extranjeros del CIM. Para ello se participó en ferias internacionales buscando proveedores que nos propusieran alternativas de soluciones de Track and Trace acoplado a el equipamiento de la planta. **Materiales y Métodos:** Rotuladora de estuches semiautomática láser (KBA-Metronic), estuches múltiples y unidosis con sus diferentes presentaciones y formatos. **Resultados y Discusión:** Se encuentra el proveedor idóneo que instalará el sistema de codificación

de datos Data matriz 2D y el software de lectura el cual permitirá la generación de grandes volúmenes de información en un formato más reducido. **Conclusiones:** Se recibió la oferta final del proveedor para la instalación y puesta en marcha y se espera el financiamiento necesario por los decisores del CIM.

## **Introducción de nuevos tapones en el proceso de llenado aséptico de los productos CIMAHER®, ior® EPOCIM, NeuralCIM, ior® LeukoCIM y Conjugado rhEGF-rP64K**

Márquez KC, Cuervo R, Escajadillo JR, Díaz R  
Centro de Inmunología Molecular (CIM)  
Email: kahilia@cim.sld.cu

**Introducción:** Actualmente los tapones aprobados de 13 y 20 mm, para los sistemas cierre-contenedor usados en el envase de los productos terminados que se comercializan por el CIM son de los proveedores West Pharmaceutical (PH 4001/45-bromobutilo y PH21/50-clorobutilo) y Datwyler (FM 140/0-clorobutilo y FM259/0-bromobutilo), pero se considera necesario ampliar la disponibilidad de nuevas y mejores formulaciones (en cuanto a sus perfiles de extractables/lixiviables), de estos mismos fabricantes. De acuerdo a esta línea de deseo se hace necesario introducir en las producciones del CIM nuevos tapones de formato 13 y 20 mm del fabricante Datwyler (FM257/2 y FM457/0), en ambos casos con bromobutilo como elastómero base con muy bajo riesgo de liberación extractables/lixiviables. **Materiales y Métodos:** Documentación técnica asociada a la prueba de maquinabilidad de los tapones y los estudios de extractables/lixiviables. Evaluación del riesgo de emplear estas nuevas formulaciones de tapones, así como trazabilidad de los lotes producidos con este nuevo material de envase primario. **Resultados y Discusión:** Se logró introducir estas dos nuevas formulaciones de tapones en ambos formatos (2R y 10R) en las producciones del CIM teniendo en cuenta los resultados satisfactorios en cuanto a maquinabilidad, hermeticidad del sistema cierre/contenedor del tapón y los perfiles de extractables/lixiviables. Los resultados demostraron que el nuevo material de envase (tapón) en sus dos formulaciones corre de manera satisfactoria en la máquina llenadora cerradora de viales KSF1025. Se demostró además la compatibilidad entre el sistema cierre-contenedor ya que no se detectaron problemas de hermeticidad en ninguno de los bulbos. **Conclusiones:** Este estudio demostró que es posible introducir los tapones de formato 13 y 20 mm del fabricante Datwyler (FM257/2 y FM457/0) en el proceso de llenado de los productos CIMAHER®, ior® EPOCIM, NeuralCIM, ior® LeukoCIM y Conjugado rhEGF-rP64K en el CIM.

## **Alternativa para la filtración de los productos en el área de formulación en la planta de Procesamiento Final del Centro de Inmunología Molecular**

Fortunato Y, Cuervo R, Díaz R, Hernández Y.  
Centro de Inmunología Molecular (CIM)  
Email: yudisleydi@cim.sld.cu

**Introducción:** Los procesos productivos en la planta de procesamiento final del Centro de Inmunología Molecular (CIM) están montados sobre la base del uso de materiales desechables listos para su uso. Estos brindan procesos más robustos, la eliminación de errores humanos y de las posibles contaminaciones cruzadas en el procesamiento de los diferentes productos a realizar. El proceso de filtración en la etapa de formulación se realiza utilizando sistemas (bolsa + filtro) desechables, flexibles, estériles y apirogénicas, estos son diseñados a partir de nuestras especificaciones. A partir del 2019 con la aparición del coronavirus y el recrudescimiento del bloqueo económico impuesto a Cuba, han existido fallas en la cadena suministro de estos insumos. Por lo que se ha hecho necesario buscar diversas alternativas para garantizar la continuidad de los procesos manteniendo altos estándares de

calidad. Este trabajo tiene por objetivo demostrar a través de la simulación con medio de cultivo que el proceso de filtración en la etapa de formulación se puede realizar acoplando los filtros estériles a bolsas estériles y apirogénicas, sin que haya contaminaciones. **Materiales y Métodos:** Realización de tres corridas de validación simulando todo el proceso de filtración establecido para los diferentes productos empleando medio de cultivo Caldo Triptona Soya (CTS), filtros estériles y bolsas estériles y apirogénicas. Utilización de la descripción del proceso para la determinación de las condiciones operacionales que constituyen el peor caso. Se ejecutaron 3 corridas consecutivas de simulación (3 acoples de bolsas a filtros) bajo la condición de peor caso establecida a partir de la aplicación del enfoque matricial de los parámetros y condiciones de operación en el proceso de filtración. La condición de peor caso es el filtro Sartopore 2, pues su conexión es filtro-Tri Clamp-Manguera que conlleva a mayor manipulación durante el montaje y desmontaje del mismo. Además, se tuvieron en cuenta otros parámetros como control microbiológico del personal y el área, control de temperatura de la cámara de incubación, control de esterilidad del medio, promoción de crecimiento del medio de cultivo antes y después de la incubación, prueba de integridad de los filtros y conteo de partículas en clase B y C en condición dinámica. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos fueron satisfactorios. No se detectó contaminación microbiana (turbidez ni cambio de color o presencia de gas) en ninguna de las bolsas, al término de los 14 días de incubación según el esquema de incubación propuesto. Todos los parámetros establecidos se cumplieron de forma consistente.

## **Transportación de productos en soluciones isotérmicas hacia Colombia**

Cuadot Y, Tamayo Sosa YA, Castromán I.

Centro de Inmunología Molecular

Email: yuliett@cim.sld.cu; yuri@cim.sld.cu; ileanac@cim.sld.cu

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) tiene dentro de sus estándares mantener la cadena de frío controlada entre 2 y 8 °C para todos sus productos biotecnológicos. Con el transcurso de los años las exigencias regulatorias relacionadas a este tema han ido en incremento. El CIM ha tenido que ir revolucionando sus materiales de empaque, de manera que cumplan con los rangos establecidos. Uno de los cambios importantes fue la introducción del kit de Exeltainer para las exportaciones. El presente trabajo muestra la confección, aprobación y ejecución del protocolo de validación para la ruta Habana, Cuba – Colombia (M5PVAP-0020). Basados en Cold Chain Guidance for Medicinal Product. Technical Report No. 39, Revised 2007. Parenteral Drug Association, PDA. La ejecución se llevó a cabo utilizando caja termo Exeltainer 112-6196 con autonomía de 96h y monitor Temptale 4 con usb, aplicable a los productos: ior EPOCIM 2000, 4000 y 10 000 UI, iorLeukoCIM, CIMAhher y Vacuna CIMAvax-EGF. Se realizaron 3 envíos consecutivos en los cuales no se observaron desviaciones de temperatura, demostrando que los materiales de embalajes utilizados durante la validación son los adecuados y que en todo momento el producto mantuvo el rango de temperatura de 2-8 °C cumpliendo con lo establecido previamente en el protocolo.

## **Estrategia de diseño de una planta para la producción de un biofármaco neuroprotector**

Varela RC, Goire D, Amaro D.

Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba

Email: rvalera@cin.sld.cu

El biofármaco neuroprotector (BNP) es un producto en desarrollo, con propiedad intelectual cubana y con altas expectativas a partir de los resultados clínicos de eficacia del mismo que confirmen su efecto neuroprotector en enfermedades cerebrovasculares. Este medicamento es producido de forma recombinante en el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Como parte de la política de la empresa

CIMAB, representante exclusivo del CIM, se gestiona una transferencia tecnológica de una planta de producción del BNP a China, que sea capaz de producir 10 kg de producto al año. El diseño tecnológico de la planta fue realizado utilizando tecnología híbrida. La planta opera en modo continuo con retención de biomasa y fue diseñada para satisfacer la demanda del BNP en China. La evaluación de la prefactibilidad económica se realizó en el programa *Microsoft Excel*. Se realizaron los planos de distribución de los locales de la planta y del equipamiento tecnológico en el programa computacional Autodesk AutoCAD 2015. Se determinó que se necesitan cuatro fermentadores de 1 100 L cada uno, los cuales permiten satisfacer la demanda aun cuando la productividad disminuya en un 50 %. El costo de inversión asociado al proyecto es de \$ 147 087 944. La evaluación de la prefactibilidad económica de la planta arrojó que la propuesta es económicamente factible, pues se recupera la inversión entre el tercer y cuarto año de operación con un Valor Actual Neto de \$ 202 458 933 y una Tasa Interna de Rendimiento de 39 %. Se realizó un análisis de sensibilidad y se obtuvo que el precio de venta del producto es el parámetro que mayor impacto tiene sobre el desempeño económico del proyecto. El área de producción total es de 2 528 m<sup>2</sup>, de los cuales 2 075 m<sup>2</sup> pertenecen a cuarto limpio y 453 m<sup>2</sup> son de área convencional.

## **Modificación del proceso de formulación del Medio de Transporte Universal BTU**

Chuy L., Talavera C, Poey F, Díaz M, Pérez L  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: lianet.chuy@biocen.cu

**Introducción:** Para garantizar la salida productiva del Medio de Transporte Universal BTU, indispensable en el diagnóstico de la COVID -19, se introdujo un cambio en el proceso. El mismo consistió en eliminar la filtración de la gelatina, y utilizar un tanque intermedio para formular, como alternativa a las bolsas desechables 3D. Para evaluar la consistencia productiva con el cambio propuesto, se tuvieron en cuenta 4 lotes fabricados. El objetivo fue eliminar el paso de filtración de la gelatina en la formulación del BTU, y modificar el tamaño de lote a formular y llenar, utilizado como alternativas, el tanque Sartorius para formular, y bolsas de 50 L para la distribución y el llenado.

**Materiales y Métodos:** Bolsa plástica de 50 L, tanque Sartorius. Se transfirió el producto a granel, hacia dos bolsas planas de 50 L y se llenó a partir de ellas. Los procesos se realizaron de acuerdo a los procedimientos normalizados de producción (PNO), así como reglamentos y protocolos establecidos y aprobados.

**Resultados y Discusión:** Se modificaron registros maestros, diagramas de flujo y PNO. La operación de preparación de la gelatina tuvo un rendimiento operacional de 99,58%. Los procesos de formulación no se vieron afectados en cuanto a recobrado final y rendimiento operacional de la operación. En los procesos de llenado, se observó que el rendimiento operacional se mantuvo por encima del 97% por lo que se consideraron procesos eficientes. Los ensayos de calidad, cumplieron con los límites de especificación establecidos, estando en todos los casos el volumen promedio en  $3,1 \pm 0,1$  mL. Las características organolépticas respondieron. En todos los casos el valor del pH respondió al valor de  $7,3 \pm 0,2$ . Todos los lotes cumplieron con el ensayo de evaluación de funcionalidad, estando siempre igual a 1.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos demostraron que no se afectó la calidad del producto final al eliminar la filtración de la gelatina. No se afectaron los resultados de recobrado ni rendimiento operacional de los graneles ni del producto final. Los parámetros de desempeño fueron similares a los obtenidos antes del cambio y no se detectaron incidencias en los procesos. Los lotes fabricados demostraron ser consistentes.

# Implementación del indicador OEE para medir la condición operativa y la confiabilidad de un proceso aséptico en una Planta de Productos Parenterales Biofarmacéutica

González E<sup>1</sup>, Enríques A<sup>1</sup>, Cruz A<sup>1</sup>, Gobín JE<sup>1</sup>, Pavón JL<sup>1</sup>, Díaz A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Biopreparados.

<sup>2</sup> Universidad Tecnológica de La Habana JOSÉ ANTONIO ECHEVERRÍA

Email: edisbel@biocen.cu

**Introducción:** Una de las preocupaciones diarias en la industria farmacéutica es mejorar los rendimientos y buscar que su negocio sea cada vez más rentable con una mayor calidad del producto. Estas necesitan ser más eficientes, aumentando su productividad, maximizando el rendimiento de su equipamiento, garantizando aseguramiento, reduciendo costos y optimizando sus procesos productivos. La Efectividad Total del Equipamiento (OEE) ha emergido como un poderoso método para medir con exactitud y visualizar de manera simple la productividad real de un equipo, área, línea de producción o planta, buscando optimizar calidad, costo y velocidad. Mide la condición operativa y la confiabilidad de un proceso respecto al nivel de operaciones deseadas, le puede mostrar que tan bien es utilizando los recursos, incluyendo el equipo y la mano de obra; para satisfacer a los clientes al cumplir con sus requerimientos de suministro y calidad del producto. El objetivo de esta investigación fue implementar la OEE a un proceso de llenado aséptico en una planta de parenterales biofarmacéutica. La OEE mide, en un único indicador, los parámetros fundamentales de la producción industrial: Disponibilidad, pérdidas por inactividad; Rendimiento, pérdidas por velocidad y Calidad, pérdidas por defectos. **Materiales y Métodos:** A partir de la información del proceso de llenado de una de las líneas productivas del año 2021, se realizó el cálculo correspondiente al OEE y su clasificación según bibliografía. **Resultados y Discusión:** El resultado del indicador de OEE, atendiendo a su clasificación, es Inaceptable (OEE<65%). Se pudo determinar que este no cumple debido a que no existió durante el período analizado un buen desempeño de la variable Rendimiento, ocasionado fundamentalmente por una disminución de la demanda y el no aprovechamiento de las capacidades de la máquina en el tiempo que estuvo disponible; no afectando así el sobre cumplimiento de la producción demandada. **Conclusiones:** Se determinó el indicador OEE y la variable que influye en este bajo resultado. El bajo rendimiento hace referencia al no correcto aprovechamiento de la capacidad de la máquina en el tiempo que estuvo disponible. Se elaboró un plan de acción que genera valor añadido y que repercute positivamente en los resultados económicos.

## Diseño, fabricación y pruebas en fábrica de la llenadora de medios en tubos + etiquetadora + flujo laminar

Enríques A, González GO, Lobaina T, Varela A, Muñoz E, Galindo I<sup>1</sup>, Sautie A, Maseda R

Centro Nacional de Biopreparados (BioCen).

Email: gaspar@biocen.cu

**Introducción:** La llenadora de medios en tubos fue concebida para dar una repuesta productiva a la producción de medios de transporte para las pruebas de detección de la COVID 19. Esta llenadora formó parte de un proyecto de cooperación entre la OMS / OPS y Cuba para el combate a la pandemia. La licitación del equipo corrió a cargo de la OPS. El objetivo fundamental fue la realización de las pruebas de aceptación en fábrica del equipo. **Materiales y Métodos:** Los materiales usados fueron tubos de capacidad de 10 mL con faldón y tapas plásticas. El diseño, fabricación y pruebas de aceptación, de la misma, fue en concordancia con los protocolos elaborados por un equipo técnico de BioCen La fabricación de la llenadora y sus dispositivos auxiliares estuvo marcada por el diseño elaborado en los requerimientos de usuario, así como en los protocolos acordados, con el fabricante, para las pruebas de aceptación en fábrica. En las pruebas realizadas se aplicaron los protocolos de calificación de instalación IQ y calificación de la operación OQ previamente diseñados y acordados.

**Resultados y Discusión:** Igualmente se hicieron corridas de pruebas y comprobaciones de funcionamiento general del equipo, entre las que se incluyeron corridas mecánicas, pruebas de dosificación, impresión y comprobación de impresión en etiquetas. **Conclusiones:** En base a las pruebas realizadas al equipamiento y el cumplimiento de las premisas establecidas en los requerimientos de usuario, se concluye que el equipo es apto para la producción y cumple las exigencias técnicas elaboradas por BioCen. Este equipamiento permitirá asumir las tareas asignadas, al centro, para continuar el combate a la epidemia de COVID 19 y otras que pudieran presentarse en el futuro.

## **Actualización regulatoria del programa de muestreo de sistemas críticos en las Plantas productivas del BioCen**

Meno ET, Cruz TM, Tsoraeva A, Pérez H, Roja IC, Pérez M, Losada S, Hernández K, Chávez R, Rodríguez Y, Llerena V.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: tania.meno@biocen.cu

**Introducción:** En el Centro Nacional de Biopreparados existe un control de Sistemas de Apoyo Críticos, requisito indispensable en la producción de medicamentos, monitoreados de forma rutinaria según programa aprobado; sin embargo, se necesita un análisis de riesgo para determinar la criticidad de los puntos que aportará información para el tratamiento diferenciado de la frecuencia de muestreo, así como la actualización regulatoria en cuanto al análisis microbiológico del vapor puro y agua para uso farmacéutico. El objetivo fue actualizar el programa de monitoreo rutinario de los sistemas de vapor puro y aguas para uso farmacéutico, según recomendaciones de la USP. **Materiales y Métodos:** Se realizó el cambio CC019-20 según la metodología establecida en el PNO 01 320. Para el análisis de la criticidad se usó la metodología descrita en la norma ISO 8573-1 y se utilizó el ANEXO No. 06 DE LA REGULACIÓN No. 16-2012 (CECMED). **Resultados y Discusión:** Se documentó un cambio para la modificación del programa de muestreo, se realizó el análisis de criticidad de los puntos implicados en diferentes sistemas de agua de las plantas productivas. Se clasificaron los puntos de muestreo, partiendo del análisis de tendencia y criticidad donde se establecieron las frecuencias de muestreo diferenciadas para puntos críticos y no críticos. Se implementó el nuevo programa de monitoreo reduciendo el número de muestras semanalmente de 72 a 35. Se eliminó la detección de *E. coli* como indicador de contaminación fecal en el agua para inyección y se determinó evaluar su presencia en el agua potable. Se eliminó el monitoreo de microorganismos viables en los sistemas de vapor puro, considerando una pérdida de tiempo costosa para el proceso productivo. Se modificó el PNO 01.435, el PRG 01.002 y especificaciones correspondientes al cambio presentado según capítulo 1231 de la farmacopea. **Conclusiones:** Se modificó el programa de monitoreo rutinario de los sistemas de apoyo críticos de vapor puro y agua para uso farmacéutico, tomando en cuenta recomendaciones actualizadas de la USP partiendo del cambio realizado. Los resultados de efectividad de la aplicación del nuevo programa muestran que los sistemas se mantienen bajo control disminuyendo los costos analíticos.

## **Evaluación del impacto de la documentación relacionada con la puesta en marcha del nuevo grupo electrógeno para garantizar las producciones en las plantas parenterales**

Pérez K, Cuevas A, Hernández M, González E, Rivero M, Hernández Y, Cruz A, Abrahante H, Castañeda JJ

Centro Nacional de Biopreparados

Email: kirenia.perez@biocen.cu

**Introducción:** En la industria biofarmacéutica los grupos electrógenos de emergencia forman parte del proyecto desde la fase inicial. Los procesos de fabricación en este tipo de industria, utilizan métodos y tecnología de alta precisión y cualquier imprevisto o interrupción en el suministro eléctrico puede tener consecuencias muy graves que no pueden permitirse, además de costosas. Los grupos electrógenos de emergencia aseguran la energía eléctrica para servicios y procesos productivos esenciales, ante la situación de fallo, desconexión o deficiencias en la calidad de la energía eléctrica proveniente del sistema eléctrico nacional. Su documentación adjunta: de operación, mantenimiento, procedimientos e instructivas, son de vital importancia en el sistema de gestión de la calidad, para garantizar la calidad del producto durante la producción. El objetivo de esta investigación es evaluar el impacto del procedimiento para el nuevo grupo electrógeno que respalda el sistema electroenergético en las producciones parenterales. La lista de chequeo, es un método de análisis de riesgos muy útil porque es fácil de hacer y de usar. Se pueden emplear para cualquier actividad o proceso y facilita la toma de decisiones. **Materiales y Métodos:** Lista de chequeo como análisis de riesgos elaborada a partir del trabajo de un grupo de expertos, recomendaciones del fabricante, manuales de operaciones, y reglamento de uso y explotación de los grupos electrógenos de emergencia. **Resultados y Discusión:** Se modificó la instructiva, IN29.036, y lista de chequeo, LCh29.029, con los riesgos identificados y sus recomendaciones de prevención correspondientes, dando la posibilidad de detectar anomalías de funcionamiento en los grupos electrógenos de emergencia y su corrección con antelación, para así evitar interrupciones en la producción ante cualquier deficiencia eléctrica. **Conclusiones:** Se elaboró una lista de chequeo con los riesgos y sus recomendaciones de prevención correspondiente proporcionando cohesión en las operaciones y registros más detallados sobre el trabajo de los grupos electrógenos de emergencia. Se actualizó la documentación que rige el Sistema de Gestión de la Calidad para los grupos electrógenos de emergencia.

## **Medios de transporte BTV y BTU fabricados en las plantas de productos parenterales: implementación del método de evaluación microbiológica**

Pérez H, Tsoraeva A, Llerena V, Hernández K, Oramas Y, Valdés D, Meno ET, Cruz TM, Silva Y, López LL

Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

Email: heidy.perez@biocen.cu

**Introducción:** Los medios BTV y BTU desarrollados en BioCen están destinados al mantenimiento y transporte de muestras clínicas para el diagnóstico de virus. La inclusión de antimicrobianos inhibe el desarrollo de bacterias y hongos para facilitar la detección de los virus contenidos en la muestra. El objetivo fue analizar la consistencia de los resultados analíticos de los lotes de medios BTV y BTU, se evalúa el desempeño de la metodología microbiológica implementada, en cuanto al control de contaminación microbiana y la efectividad de la actividad antimicrobiana. **Materiales y Métodos:** La metodología define el procedimiento para comprobar la esterilidad de los medios de transporte estriado en el agar sangre y determinar la efectividad de los antimicrobianos mediante el reto con microorganismos de referencia. Se evaluaron con esta metodología 148 lotes de medio BTV y 19 lotes de medio BTU producidos durante el año 2021. **Resultados y Discusión:** No se detectó presencia de microorganismos contaminantes en ninguno de los lotes con medio BTV y BTU analizados. El reto de

los lotes con los microorganismos de referencia demostró la efectividad de los antibióticos al inhibir su crecimiento. La metodología para la comprobación de la esterilidad de estos productos y para la efectividad antimicrobiana permitió evaluar la calidad de los lotes de los medios BTV y BTU. **Conclusiones:** Se demostró la eficiencia del control de contaminación de los productos en el proceso de producción. Se corroboró la validez de la metodología implementada para la evaluación microbiológica de los medios de transporte. Se evidenció la consistencia entre los lotes evaluados en la funcionalidad de la formulación para inhibir la microbiota acompañante en las muestras clínicas durante el transporte y la conformidad del 100 % de los lotes.

## **Validación de la técnica de reto microbiológico para la determinación de la Integridad del sellado en el sistema contenedor-cierre del envase para productos parenterales**

Miró I, Tsoraeva A, Ruíz K, Oramas Y, Tamayo T, Valdéz D, Silva Y, López LL, Peralta LY, Morales T  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: ichell.miro@biocen.cu

**Introducción:** Los productos parenterales están diseñados, formulados y envasados para ser libres de contaminación y mantener la esterilidad, por lo que uno de los aspectos más importantes del envasado, es la seguridad del mecanismo de cierre del contenedor, ya que protege al dispositivo del posible ingreso de microorganismos. En el Centro Nacional de Biopreparados, la propiedad de barrera de los envases, se determina mediante la prueba de reto con alta concentración de microorganismos. Es una exigencia regulatoria, que las técnicas analíticas estén validadas, pues de ello depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de los medicamentos. Por tal motivo el objetivo del trabajo fue simular dos tipos de defectos que pueden producir las fugas y demostrar la capacidad de la técnica analítica de detectar los mismos. **Materiales y Métodos:** Para imitar las fugas se insertaron, atravesando el centro del tapón de goma, capilares de diferentes diámetros en viales con medios de cultivo estéril, y por otra parte, hilos de cobre entre el vial y el tapón de goma, también de diferentes diámetros. Como controles negativos se emplearon los viales con medio de cultivo estéril sin defectos. Todos los recipientes se sumergieron, durante treinta minutos, en una suspensión de *Escherichia coli* de aproximadamente  $10^8$ UFC/mL, se escurrieron, se higienizaron y se pusieron a incubar a 30-35 °C durante 14 días. **Resultados y Discusión:** Culminado el período de incubación se pudo observar un crecimiento claramente visible para todos los diámetros evaluados, tanto en los viales defectuosos por fuga a través del capilar como en aquellos donde la fuga fue provocada por la inserción del hilo de cobre. No se evidenció crecimiento en los viales no defectuosos. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos permitieron demostrar que, en las condiciones de reto, la técnica analítica empleada en el laboratorio es capaz de detectar los defectos que provocan las fugas en el cierre de los recipientes.

## **Gestión de la Inversión Equipos Parenterales**

Rodríguez V, Cepero MA, Pimentel ED, Hernández M, Quintero N, Mezquida I, Valdés E  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: vivian@biocen.cu

**Introducción.** El objetivo de este trabajo es mostrar la gestión de la inversión de los Equipos Tecnológicos para las Plantas de Producción Parenterales, lo cual posibilitará cumplir con los compromisos de producción de parenterales líquidos de bajo volumen y liofilizados que en la actualidad y en futuros años se demanden por los principales clientes, cuyo resultado es las mejoras de las buenas prácticas de fabricación en áreas asépticas. **Materiales y Métodos:** Partiendo del Estudio de Factibilidad realizado se analizan estos aspectos: Período de Recuperación de Capital. Análisis de

Riesgo e Incertidumbre y Sensibilidad. Punto de Equilibrio. Según DF- 012P se contabilizan los Gastos Diferidos a Largo Plazo. **Resultados y Discusión:** A partir de las necesidades que tienen las PPP dado el largo uso de las líneas de llenado, más el incremento de la producción solicitada es que se realiza el Estudio de Factibilidad y se logra la aprobación de la inversión que incluye la adquisición de varios equipos entre ellos cito (Liofilizadora TELSTAR, Máquina de 12 000 u/h, Estuchadora Dividella, Sistema Preparación de Soluciones 1, Etiquetadora ESA1025). Por el alto valor de la inversión fue necesario diferir los gastos restantes a largo plazo, que aún se están amortizando para no deteriorar los costos de la entidad, permitiendo una mejor eficiencia económica y a su vez evitamos que se produzcan frecuentes roturas y paradas, con la consiguiente disminución de la capacidad productiva y aumento de las pérdidas en proceso, así como disminuir las probabilidades de que ocurra el rechazo de algún lote por contaminación microbiológica. Con el análisis económico financiero se decidió instruir el expediente que fue debidamente aprobado. El cierre de inversión consistió en la compra de nuevo equipamiento tecnológico para las PPP, con un crédito solicitado al banco, que arrojó resultados muy positivos, analizando los ingresos crecieron en 14.1 MMP y los costos solo en 4.2 MMP, con la producción de medicamentos destinados a suplir las necesidades de los clientes. **Conclusión:** Se confeccionó el expediente poniendo fin a la misma y cumplimos los requisitos establecidos por el SNC, resultando una gestión más eficiente de las inversiones que en la actualidad garantizan el cumplimiento de las producciones contratadas.

## Ensayos de Aptitud: garantía en el desempeño del proceso analítico de productos Biofarmacéuticos

Llopiz D, Rojas IC, Tsoraeva A, Fonte M, Macías J  
Centro Nacional de Biopreparados  
email: dllopiz@biocen.cu

**Introducción:** Las producciones biofarmacéuticas requieren de un riguroso cumplimiento de las Buenas Prácticas de Control de la Calidad para garantizar la validez y confiabilidad de los resultados de los ensayos en la liberación de los productos. Los ensayos de aptitud son una poderosa herramienta de aseguramiento de la calidad que permite a los laboratorios comparar su desempeño con otros, detectar tendencias y tomar cualquier acción para asegurar su competencia técnica y mejora continua. En este trabajo se muestra la experiencia de los Laboratorios de Control de la Calidad de BioCen en la participación de ensayos de aptitud para garantizar el aseguramiento de la calidad de los resultados analíticos. **Materiales y Métodos:** Ejecución del ensayo de esterilidad acorde con el procedimiento establecido en la Farmacopea (USP) vigente en las rondas de intercomparación desde el año 2015 hasta la fecha, utilizando como Proveedor al Instituto Nacional de Salud de Perú (INS) y aplicando lo establecido en la Política de Ensayos de Aptitud POL 1 de la ONARC, para organismos que ostentan la condición de acreditados. **Resultados y Discusión:** Hemos participado en cuatro rondas internacionales de Ensayos de Aptitud, las muestras enviadas por el proveedor INS son ensayadas teniendo en cuenta las BPLC y el informe del resultado de la muestra ensayada fue enviado junto con la documentación requerida al comité interlaboratorio para su evaluación. Los resultados obtenidos en todas las rondas han sido satisfactorios, la documentación técnica debidamente trazable, siendo la única participación de Cuba en estas rondas, demostrando el desempeño de los laboratorios de Control de la Calidad, para obtener resultados válidos y confiables. **Conclusiones:** La participación en ensayos de aptitud nos ha permitido asegurar la calidad de los resultados de los ensayos y demostrar la competencia técnica de los procesos analíticos. Evaluamos la calidad de los productos biofarmacéuticos basados en el potencial de nuestros conocimientos, la tecnología que poseemos y el reconocimiento para emitir resultados válidos y seguros en nuestros laboratorios acreditados según la norma NC ISO 17025.

## Desempeño de nuevas líneas de especies animales para los ensayos analíticos de Control de la Calidad en vacunas

De Armas Y, Guerra Y, González Y, Pérez Ch, Martell F, Pérez J, Calero Y, Rodríguez A, Morejón A  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: yailin@biocen.cu

**Introducción:** La Dirección de Control de la Calidad cuenta con ensayos que cumplen con las pautas de la NC-ISO 17025:2017 y con ensayos acreditados por el Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba (ONARC). Los ensayos de laboratorio son imprescindibles para el control de calidad y la liberación de todos los productos biofarmacéuticos, para su comercialización en el mercado nacional e internacional. Ante la situación pandémica mundial de COVID-19, la inmediatez de la salida productiva de vacunas para el tratamiento a esta enfermedad en el menor tiempo posible y la estrategia para asegurar la disponibilidad de animales para los ensayos que lo requieren, se propone como objetivo evaluar el desempeño de otras líneas de animales para diversificar y ampliar el uso de los mismos entre los que se encuentran: conejos para realizar el ensayo de pirógenos y otras líneas de ratones para el ensayo de Toxicidad anormal. **Materiales y Métodos:** Siguiendo los métodos que exigen la Farmacopea Europea (EP) y Americana (USP) vigentes, donde se establecen los requisitos para la ejecución de los ensayos, se aprueba un protocolo para evaluar el desempeño de animales de otras líneas disponibles por el proveedor CENPALAB, para estudiar la factibilidad de utilizar las variantes según el desempeño demostrado. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos evidencian que las nuevas líneas de animales evaluadas se desempeñan satisfactoriamente al cumplir con los criterios de aceptación definidos por las farmacopeas para dichos ensayos. **Conclusiones:** Por el desempeño demostrado en el estudio se obtienen resultados satisfactorios como propuesta del uso alternativo y eventual de estas líneas animales para los ensayos de pirógenos y Toxicidad anormal, como respuesta a altas demandas de productos biofarmacéuticos de primera necesidad para la población.

## Aseguramiento de la calidad de los ensayos *in vivo* a productos parenterales en BioCen

Morejón A, De Armas Y, Rojas IC, Llopiz D, Fonte M  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: alain@biocen.cu

**Introducción:** En el Grupo de Ensayos Biológicos de la Dirección de Control de la Calidad de BioCen se realizan varios ensayos *in vivo* para el control de la calidad de diferentes productos parenterales. Para la realización de estos ensayos se cumple con altos estándares de calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de la Calidad, Buenas Prácticas de Documentación en especial con la integridad de los datos, Buenas Prácticas para el cuidado y uso de animales de laboratorio. **Materiales y Métodos:** Entre los materiales y equipos utilizados está el PyroMon Pro (con precisión 0,1 °C), PC de escritorio, baño termostatado, estándar de temperatura, impresora, balanza técnica, jeringa automática, cabina de seguridad biológica II. La metodología consistió en aplicar lo descrito en el PNO 01.568 "Aseguramiento de la calidad de los ensayos de Control de la Calidad", según las características de cada prueba. En los ensayos de potencia se emplean gráficos de control y materiales de referencia; en las toxicidades se emplean controles negativos y muestras ciegas; en pirógenos se emplean el ensayo de sensibilidad de la colonia a la presencia de endotoxinas, controles negativos y muestras ciegas. Además, se realizan cortes anuales o semestrales para el análisis del desempeño de los analistas en los ensayos, del ensayo en las condiciones del laboratorio, de diferentes muestras en las condiciones del ensayo. **Resultados y Discusión:** El análisis de cada una de las herramientas ha permitido hacer seguimiento a cada ensayo en particular, a los analistas y las muestras. Se han

obtenido resultados satisfactorios, manteniendo todos los ensayos bajo control. **Conclusiones:** Por lo que se concluye que los ensayos están bajo control y aptos para prestar servicios analíticos.

## Creación de los controles de referencia para la revisión de las vacunas anti SARS-CoV-2

Echagarrúa A, Hormia D, Morales T, Quintero T, Rojas IC.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: alejandro.echagarrua@biocen.cu

**Introducción:** Los controles de referencia y de parametrización del sistema de inspección de máquinas de inspección automáticas de viales se utilizan para evaluar la eficiencia del sistema de inspección de las máquinas, en la detección de diferentes defectos, como son los relacionados con la concentración de aluminio y volumen dispensado. La elaboración de estos controles en el Laboratorio de Química del Centro Nacional de Biopreparados permitió realizar los patrones a las vacunas: Soberana®01, Soberana®02 y Soberana®Plus, obteniéndose un producto seguro y eficaz, ya que se garantizó la revisión exhaustiva de estos parámetros. **Materiales y Métodos:** Se determinó la concentración de hidróxido de aluminio en soluciones placebo de estas vacunas a partir de las cuales se obtuvieron los límites superior e inferior de concentración de aluminio y de volumen y se dispensaron en viales, los cuales fueron enviados a la Planta de Inspección para la parametrización de la máquina de inspección visual. **Resultados y Discusión:** Se obtuvieron valores de concentración de aluminio de 0,878; 0,445 y 1,119 mg/mL para la Soberana®01, 02 y Plus respectivamente, con los cuales se determinó a cantidad de sobrenadante a añadir o extraer a la solución placebo para obtener las soluciones claras y oscuras, lo que permitió dispensar los valores de volúmenes para cada vacuna y obtener los patrones. Estos patrones se corrieron en la máquina de inspección automática, estableciendo los límites dentro de los cuales se acepta o se rechaza el producto y se obtuvieron los gráficos de control con los límites superiores e inferiores, con lo cual se logró identificar aquellas unidades que constituían rechazos por soluciones claras y oscuras o por el volumen en todos los lotes de vacunas anti SARS-CoV-2 producidos en BioCen, con 1904312 unidades revisadas, 23319 unidades rechazadas y un rendimiento promedio del 97 % entre las tres vacunas. **Conclusiones:** Se logró elaborar controles de referencia para la Inspección óptica de las vacunas anti SARS-CoV-2, siendo un paso fundamental que asegura la calidad requerida para el producto final, permitiendo entregar al sistema de salud más de 1880993 unidades de vacunas Soberanas.

## Mejoras al proceso de Almacenamiento y Distribución de productos parenterales en BioCen

Hernández R, Mieres N, González S, Ruiz Y

Centro Nacional de Biopreparados.

Email: rachel.glez@biocen.cu

**Introducción:** Las empresas involucradas en la distribución de productos farmacéuticos tienen la responsabilidad de asegurar la calidad e integridad de los mismos en la cadena de distribución a lo largo de todo el proceso, desde el sitio de fabricación hasta la entidad responsable de dispensar o proporcionar el producto al paciente. La naturaleza de los riesgos involucrados puede ser igual a los generados en la producción de medicamentos; por ejemplo, las mezclas, adulteración, contaminación y la contaminación cruzada. Las condiciones de almacenamiento de parenterales termosensibles (2-8°C) requieren de alto rigor en el monitoreo y control de la temperatura y la humedad relativa, así como de todos los riesgos asociados al proceso. Este trabajo tiene como objetivo identificar y proponer mejoras a los problemas asociados a los procesos de almacenamiento y distribución, los cuales pueden generar incumplimiento de las Buenas Prácticas de Almacenamiento, así como posibles daños

al producto que puedan influir en su calidad y la insatisfacción en el cliente final, el paciente. **Materiales y Métodos:** Para la ejecución de este trabajo se emplearon varios métodos entre de los que encuentran, la revisión bibliográfica, diagrama de flujos, tormenta de ideas, Diagrama Causa-Efecto, estudio de regulaciones vigentes, entre otros. **Resultados y Discusión:** Se realizó análisis de riesgo para la identificación de problemas que requerían de una acción inmediata debido a su alto impacto relacionados con el producto: Pt-100 fuera de vigencia de calibración; baja disponibilidad de las cámaras frías en posibles contingencias y alta humedad por condensación, entre otros; Se proponen acciones preventivas sobre los elementos involucrados para darle cumplimiento a lo establecido en las regulaciones: actualización del Plan de mantenimiento para los sistemas de refrigeración, actualización de la documentación; calibración de los instrumentos de medición, implementación del control de la humedad. Estas acciones se establecen y controlan según los procedimientos afines los cuales fueron modificados. **Conclusiones:** Se cumplen los objetivos propuestos, se implementa su ejecución a través de los procedimientos y así se asegura la cadena de frío y adecuados procesos de almacenamiento y distribución como garantía de la seguridad y la confianza del uso del producto en el cliente final.

## **Validación de limpieza de tanques de formulación de candidatos vacunales Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus**

Chávez R, Pérez H, Suarez E, Rojas IC, Talavera C, Quintero T, Echagarrúa A Centro Nacional de Biopreparados

Email: rchavez@biocen.cu

**Introducción:** La evaluación y validación de las operaciones de limpieza para cada proceso o etapa del mismo es un requisito de las GMP indispensable para establecer los límites de aceptación de residuos, se tendrá en cuenta la capacidad del proceso de limpieza, la toxicidad de los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y/o agentes limpiadores y la capacidad para su detección analítica. El objetivo del trabajo es determinar el contenido del ion aluminio de las vacunas Soberanas en la validación de limpieza mediante el hisopado de los tanques de formulación. **Materiales y Métodos:** Se realizó la determinación de la concentración del ión aluminio ( $Al^{+3}$ ), según lo descrito en el PNO 01.399 epígrafe 5.2, se procedió a preparar las 28 muestras del hisopado con una extracción en agua para inyección durante 30 minutos con agitación y se compararon con las concentraciones del patrón de referencia de la vacuna Hepatitis B (VacQFo0o4-0318) de 0.54 mg/mL de aluminio, se prepararon 7 concentraciones diferentes para mediante el método de valoración volumétrica, conocer la concentración de aluminio en la muestra. **Resultados y Discusión:** Todas las muestras evaluadas reportan resultados satisfactorios, cumpliendo con el requisito especificado de concentración de aluminio de  $\leq 0,03$  mg/mL (mínimo cuantificable por el método). **Conclusiones:** Los resultados obtenidos de las 28 muestras de hisopado, permiten aceptar que el método de validación de limpieza utilizado es adecuado, al ser capaz de detectar valores inferiores a la concentración de Aluminio en las formulaciones de las vacunas Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus. El criterio establecido para la validación cumple con la eficacia de la limpieza realizada, lo que representa que son valores 33.3 veces inferior al contenido de aluminio en la formulación de Soberana<sup>®</sup>02 y 83,3 veces al de Soberana<sup>®</sup>Plus.

## Diseño de un sistema de Tratamiento de Agua y Vapor Limpio en la planta de Control de la Calidad

Abrahante H, Cruz A, González E, Hernández Y, Moya YF, Pimentel E  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: hanset.abrahante@biocen.cu

**Introducción:** El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) cuenta con un Laboratorio de Control de la Calidad, basado en ensayos microbiológicos y fisicoquímicos, el cual se encuentra certificado en Latinoamérica, en sus instalaciones brinda el soporte a las producciones propias; razón por la cual los requerimientos de sus sistemas ingenieros es cada vez más alta. Para satisfacer esta demanda se realizó el diseño de un sistema de tratamiento de agua y vapor puro basado en los estándares y exigencias de la Farmacopea Europea y las regulaciones del CECMED. **Materiales y Métodos:** Para el diseño se sostuvo como referencia las especificaciones de BioCen correspondientes al Agua Purificada y Vapor Puro, se compararon los diseños de otras plantas de tratamiento de agua existentes en BioCen de manera que permitiera la homologación de elementos y partes, además se tuvieron en cuenta las consultas en base a la experiencia de los especialistas e ingenieros conocedores del tema, se tomaron como material base los planos de planta y suministros principales. **Resultados y Discusión:** Se realizaron las especificaciones de diseño bajo las necesidades de suministro de agua y vapor puro en los distintos locales y equipos de la planta de Control de la Calidad. Se diseñó un lazo de distribución de agua y una línea de distribución de vapor optando por los trazados más eficientes, permitiendo la flexibilidad de crecer en un futuro. Se tomaron como fabricantes de partes del equipo las marcas probadas y reconocidas en BioCen. **Conclusiones:** Se obtuvo el diseño de los requerimientos de usuario de la planta de Tratamiento de Agua acorde a las necesidades planteadas por el laboratorio y se diseñó un trazado para la distribución de agua y vapor puro cumpliendo con las normativas de calidad para la industria farmacéutica cubana.

## Evaluación del desempeño de la máquina de Inspección Automática Optrel Plus 400

Hormía D, Enrique P, Frontela D, De Armas JB, González GO, Balbosa R, Viera Y, Oramas Y, Suarez E.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: diana.hormia@biocen.cu

**Introducción:** La inspección visual de las partículas y otros defectos visibles continúa siendo una parte importante del proceso de fabricación de inyecciones, es por esto que la ejecución exitosa de este proceso constituye un reto para las industrias farmacéuticas. Como parte de las mejoras al proceso de Inspección Visual de BioCen se decide adquirir un nuevo equipamiento relacionado con esta actividad, una máquina de inspección automática, OPTREL PLUS 400, que permite alcanzar un equilibrio en cuanto a la cantidad de unidades a procesar entre las operaciones de inspección óptica, formulación, llenado aséptico y el acondicionamiento final del producto. El objetivo del trabajo es evaluar el desempeño de la máquina de acuerdo a las BPF para producto terminado. **Materiales y Métodos:** Máquina de inspección automática OPTREL PLUS 400, con los siguientes materiales: vial 2R, sello de aluminio y plástico flip top blanco, azul y salmón 13mm y tapón clorobutilo 13mm, cajuelas plásticas y gasa. Se emplea como método el Protocolo para Validación del proceso de inspección óptica PRO01.01.027.3,4. **Resultados y Discusión:** Se han inspeccionado hasta el momento en la máquina un total de 97 lotes que se traducen en 3767498 unidades, de ellos 4 productos para el tratamiento a la Covid-19: Biomodulina T, Soberana®01, Soberana®02 y Soberana®Plus. En los lotes procesados se cumple con el Rendimiento Operacional y el criterio de Aceptación /Rechazo establecido para la operación. Se incorporaron al sistema de inspección aspectos relevantes como: hacer una clasificación parcial de los viales rechazados; la oportunidad de rechazar aquellos contenedores cuya integridad ha

sido comprometida, como aquellos con grietas o sellos incompletos que suponen un riesgo para la esterilidad del producto, y otros defectos como la detección de partículas que flotan en el menisco del líquido. **Conclusiones:** Se evaluó el desempeño de la máquina de acuerdo a las BPF para producto terminado; esto ha permitido obtener un producto más seguro y contribuir al cumplimiento de la misión de nuestro centro garantizando la continuidad de la producción de medicamentos para la atención a la Covid-19, entre otros producidos en BioCen.

## Monitoreo Continuo de partículas no viables en los locales de esterilidad en la Planta de Control de la Calidad

Milián Y, Castro R, Isla Y, Guerra E  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: yoenia.milian@biocen.cu

**Introducción:** Un área limpia debe demostrar que cumple las especificaciones exigidas para la fabricación de medicamentos, según las normas europeas y de la FDA, para poder cumplir con las buenas prácticas de fabricación (BPF) requeridas. Un ambiente de fabricación limpio debe monitorearse estrictamente para asegurar que existen las condiciones adecuadas. Cuando no se cumplan las condiciones adecuadas se debe investigar el origen del problema, el impacto sobre el producto, y tomar las medidas necesarias para evitar cualquier irregularidad. Por lo que se hace necesario contar con un sistema de monitoreo continuo de partículas no viables en las áreas críticas, grado A, que permita conocer durante toda la operación y en reposo el comportamiento de las partículas bajo flujo laminar. El objetivo de este trabajo es Diseñar e instalar un sistema de monitoreo continuo de partículas en los locales de esterilidad de la Planta de Control de la Calidad. **Materiales y Métodos:** Contadores de partículas, sondas isocinéticas, filtros de conteo, mangueras de muestreo aséptico, cables de red y PC de supervisión. Se emplearon los métodos de Análisis documental, observación directa y consulta de expertos con lluvia de ideas. **Resultados y Discusión:** Se diseñó y se programó el SCADA para monitoreo continuo de partículas con la herramienta Intouch 9.5. Se configuró el driver de comunicación Top Server entre la PC y los contadores de partículas. Se configuró la red Ethernet de los contadores de partículas. El sistema da la posibilidad a los especialistas designados de visualizar de forma remota: el comportamiento de las partículas no viables a través de gráficas, el estado de funcionamiento de los contadores, la última lectura de los contadores remotos en cada canal de medición (0.5  $\mu\text{m}$  y 5.0  $\mu\text{m}$ ), el tiempo de trabajo, la cantidad de muestras, y las alarmas textuales cuando las mediciones sean superiores a los límites, por mal funcionamiento o desconexión. **Conclusiones:** El sistema de monitoreo continuo instalado cumple con los requerimientos exigidos por la BPF y constituye una herramienta para evidenciar el comportamiento de las partículas de forma remota sin necesidad de entrar al área y cuando se emita una señal de alarma los especialistas puedan actuar con rapidez ante cualquier irregularidad.

## Procedimiento para la presentación de Registro Sanitario en formato eCTD en BioCen

Hernández S<sup>1</sup>, Tirado Y<sup>2</sup>, Labrada A<sup>1</sup>, Mieres N<sup>1</sup>, Rodríguez L<sup>1</sup>, Díaz H<sup>1</sup>, Mateo M<sup>1</sup>, García Y<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> BioCen

<sup>2</sup> ETI

Email: sara@biocen.cu

**Introducción:** Para registrar productos biológicos en mercados exigentes es obligatorio cumplir con los requerimientos de las Autoridades Reguladoras (AR) según la región a la cual pertenece el país. Hace unos años se implementó el formato electrónico del Documento Técnico Común (eCTD), dossier que contiene información homologada de cuatro módulos, según guías de ICH para tres regiones:

Europa, Asia y las Américas, en un software, que ordena la documentación por carpetas y permite gestionar el ciclo de vida del medicamento, manteniendo la trazabilidad en todas las etapas, desde el proceso de fabricación por técnicas asépticas hasta los ensayos clínicos. El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), formalizó alianza con la empresa de Tecnología de la Información (ETI) de BioCubaFarma y partner Profesional IT de EXTEDO, empresa alemana que desarrolló el software eCTD manager vinculado a la creación de dossiers de Registros Sanitarios (RS). El objetivo del trabajo es implementar el procedimiento para la presentación de los RS en formato eCTD, dando respuesta a las exigencias de las AR de mercados exigentes. **Materiales y Métodos:** se utilizaron las guías de ICH vinculadas a la confección del dossier (M4Q, M4S y M4E), base del software. **Resultados y Discusión:** se instaló el software eCTD manager que cumple con CFR parte 11 de FDA y Anexo 11 "Sistemas Computarizados" de EU, armonizándose así la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común para todas las regiones, lo que propicia la necesaria interacción entre BioCen y las AR; se describen en el procedimiento los pasos para crear el dossier eCTD de un producto, que resume en cada módulo los elementos técnicos del proceso de fabricación aséptica del IFA y del producto terminado, los controles de proceso, especificaciones, validaciones de procesos y equipos, ensayos analíticos, estudios de estabilidad, estudios pre clínicos y clínicos. **Conclusiones:** se aprobó e implementó el procedimiento PNO 13050 "Gestión de RS en formato eCTD", que agiliza el proceso de registro y permite ampliar la cartera de clientes y mercados que anteriormente eran inaccesibles por no cumplimiento regulatorio, elevándose los estándares de calidad de los RS de los productos de BioCen como empresa de alta tecnología.

## Optimización en los tiempos de recepción de insumoscritos para garantizar los procesos productivos

Díaz L, Placencia Y, Pérez A, Pérez CL, Chaviano D, Pérez S, Rodríguez EM, Fernández A.

Centro Nacional de Biopreparados.

Email: laura.diaz@biocen.cu

**Introducción:** La recepción de mercancías es una de las operativas más importantes del almacén, ya que es la que inicia el flujo de materiales que posteriormente abastece el proceso productivo. Mal gestionada, es el punto de partida de muchos errores que luego afloran en el inventario y que limitan la productividad de la instalación. **Materiales y Métodos:** Se emplearon varios métodos entre los que se encuentran, la revisión bibliográfica de documentos relacionados con el tema tormenta de ideas, criterios de expertos y estudios de tiempos. **Resultados y Discusión:** Se realizó un análisis de riesgo teniendo en cuenta todas las actividades que intervienen en el proceso de recepción, para detectar los puntos críticos que afectan la operación. A través de un diagrama Ishikawa se analizaron las posibles causas que provocan afectaciones al proceso, para involucrar todas las actividades a seguir en la recepción de mercancías. Se realiza un estudio de tiempos para comparar con datos históricos los tiempos de recepción. Las operaciones de mayor incidencia son retraso en la codificación del cliente interno y recepción en el sistema informático MISTRAL. Al comparar el tiempo real con el óptimo se espera disminuir el tiempo utilizado en las operaciones en un 87.5 %. Se determina el tiempo estándar y se espera optimizar el tiempo en 79.16% y 50% respectivamente a través del plan de mejoras propuesto derivado del análisis de cada etapa con sus posibles afectaciones. **Conclusiones:** Lograr una recepción de productos en el menor tiempo posible garantiza un mejor funcionamiento de toda la cadena de suministro. Agiliza todas las actividades del proceso de recepción, haciéndolo eficiente. Se garantiza un adecuado funcionamiento de abastecimiento y de esta forma se cumple con el plan productivo de la entidad.

## Validación del perfil de proteínas mediante SDS-PAGE de las materias primas y los ingredientes activos concentrados de las vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL

Martínez Y, García A, Renté A, Cruz R, Bárbara Luis, Torralba D, Mateo M, Ramírez W, Labrada A.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: yarelis.mtnez@biocen.cu

**Introducción:** La inmunoterapia sublingual constituye una tendencia internacional para el tratamiento de la alergia por la asimilación de dosis más elevadas, la seguridad y la facilidad para recibir el tratamiento. En Biocen se desarrollan vacunas sublinguales que combinan alérgenos del polvo doméstico de las especies *Blomia tropicalis* (BT), *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) y *Dermatophagoides siboney* (DS); principales causantes del asma alérgica en Cuba. La guía europea sobre calidad de los productos alergénicos estipula la aplicación del ensayo de composición de proteínas usuales para productos finales, también a la Materia Prima Alergénica (MPA) y el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) para asegurar la calidad del producto desde sus estadios iniciales. El objetivo del trabajo fue validar el perfil de proteínas mediante SDS-PAGE de las MPAs y IFAs de las vacunas DiVALER-SL y TriVALER-SL. **Materiales y Métodos:** Los alérgenos de BT, DP y DS se caracterizaron en los niveles MPA desgrasada e IFA concentrado mediante la validación de la técnica SDS-PAGE. Los parámetros de validación estudiados fueron: Precisión (Repetibilidad y Precisión intermedia), Exactitud, Especificidad y Límite de detección. **Resultados y Discusión:** Las tres especies cumplieron con todos los criterios de aceptación establecidos. Los CV de los ensayos de precisión fueron inferiores al 5%. No existen diferencias significativas entre el peso promedio de los alérgenos con los valores reportados en la especificación del producto (t de Student  $p=0.05$ ). El NaCl no interfiere con la señal de las bandas a concentraciones inferiores al 20% de sal (ANOVA  $p=0.05$ ). La técnica detectó niveles inferiores a los empleados en el proceso productivo tanto en MPA como en los IFAs. **Conclusiones:** Por su precisión, exactitud y especificidad, la técnica SDS-PAGE se convierte en una poderosa herramienta para la caracterización del perfil de proteínas alergénicas empleadas en las vacunas sublinguales DiVALER-SL y TriVALER-SL.

## Aspectos metodológicos en la transferencia tecnológica de los candidatos vacunales Soberana® a BioCen

Álvarez MA, Pérez H, Talavera C, Labrada A, Suárez E, Montes Y, Pérez L, Delgado O, Ramos R, Acosta L.  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: alvsoto@biocen.cu

**Introducción:** El proceso de transferencia tecnológica desde instituciones externas (TTE) hacia BioCen se ha diseñado cumpliendo guías internacionales (OMS, Annex 7 "WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing"). Se persiguen la transferencia de información desde el portador para implementar de forma reproducible y consistente los procesos de fabricación en BioCen, caso de estudio: candidatos vacunales Soberana®02 y Soberana®Plus, productos en desarrollo para estudios clínicos. **Materiales y Métodos:** La TTE se organizó según PNO 11.009 "Gestión de los procesos de transferencia de tecnología de procesos productivos desde instituciones externas", en proyecto como Servicio Científico Técnico. Solicitada la TTE por el IFV, se realiza un análisis de factibilidad, se prosigue con: (a) FASE PREPARATORIA (asignación del jefe y gerente de proyecto, equipo, elaboración del proyecto, centro de costo y contrato). (b) EJECUCIÓN (recepción de información, análisis de riesgo, elaboración de ESP, PNO, DF, Hojas de cálculos, RM, entrenamiento del personal y realización de protocolos de validación. EJECUCIÓN FASE FINAL, validación de procesos y métodos analíticos, producción y ensayo de lotes de validación e informe final. **Resultados y Discusión:** Se realizó la documentación de las etapas de formulación, llenado aséptico e inspección

óptica para las dos vacunas, se entrenó al personal de formulación. Se creó un intercambio fluido de información entre el personal de ambas instituciones. Se respondió a requerimientos y cambios en el proceso, solicitados por el cliente, se validó la prueba de esterilidad. Se realizaron consistentemente 23 lotes de producto terminado, incluido placebo. Todos los lotes cumplieron sus requisitos de calidad. **Conclusiones:** Se organizó la TTE teniendo en cuenta la complejidad de dos vacunas con dos presentaciones cada una y la alta prioridad nacional de la tarea. Se creó un paquete documental robusto, garantizando la documentación requerida para las solicitudes de Ensayos Clínicos y de Registro Sanitario en Cuba. Existe comprensión del proceso y capacidad de predecir con precisión el desempeño futuro del mismo (aumento de capacidades). Se obtuvo por parte del CECMED, la LSOF para la Planta de Productos Parenterales 2 y la Autorización de Uso en Emergencia (AUE) por parte del titular del producto (IFV).

## **Diseño, desarrollo y generalización en Cuba del primer Medio de Transporte para Virus (BTV) para el diagnóstico confirmatorio por rt-PCR de COVID-19**

Díaz M<sup>1</sup>, Labrada A<sup>1</sup>, Viera DR<sup>1</sup>, Lobaina T<sup>1</sup>, Romero M<sup>2</sup>, Resik S<sup>2</sup>, Mieres N<sup>1</sup>, Martínez R<sup>3</sup>, Guillén G<sup>4</sup>, De Armas GB<sup>1</sup>, Rojas I<sup>1</sup>, Reyes M<sup>1</sup>, Zayas Y<sup>1</sup>, Echazábal L<sup>1</sup>, Hidalgo LC<sup>1</sup>, Alfonso M<sup>1</sup>, Montes Y<sup>1</sup>, González E<sup>1</sup>, Tsoraeva A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK),

<sup>3</sup> Hospital Clínico-Quirúrgico "Salvador Allende", <sup>4</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

Email: marilyn.diaz@biocen.cu

**Introducción:** En BioCen se desarrolló en un breve tiempo el nuevo Medio de Transporte para Virus (BTV) destinado a la recolección y el transporte de muestras clínicas sospechosas de contener el virus SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19. El objetivo del presente trabajo consistió en el diseño, desarrollo, evaluación analítica, validación en clínica y registro sanitario en el CECMED del Medio BTV.

**Materiales y Métodos:** se realizaron diseños experimentales hasta obtener una formulación óptima. Se realizó el escalado industrial de las presentaciones vial y tubo de cultivo celular, a partir de la composición experimental de mejores resultados. Se realizó la evaluación analítica y del desempeño del nuevo producto con muestras nasofaríngeas, en combinación con el hisopo de colección de muestras de CNEURO, y su comparación con el kit importado para este propósito (producto comparador UTM, COPAN u otro). **Resultados y Discusión:** el desarrollo del producto se realizó a ciclo completo cumpliendo los requisitos de la norma ISO 9001:2015, incluyendo el escalado industrial de las dos presentaciones del producto: vial y tubo de cultivo celular, en todas sus etapas productivas: formulación y llenado asépticos, etiquetado y envase. Se evidenció la consistencia de los parámetros de procesos y atributos de calidad del producto. Se obtuvo por primera vez en Cuba un Medio de Transporte para Virus capaz de preservar la carga viral de la muestra al menos 72h a 4°C, ofreciendo un resultado diagnóstico y un valor de CT similar al del momento inicial del análisis de la misma y con total equivalencia al producto comparador. El resultado del diagnóstico con BTV no fue significativamente diferente (McNemars  $p=0,815 >0,05$ ) al de los productos importados. La concordancia según el coeficiente *Kappa* de Cohen fue de 0,67 (Intervalo de 95% de confianza: 0,53-0,81), lo cual se considera satisfactorio (entre 0,6 y 0,8). Se otorgó el Registro Sanitario del producto por el CECMED, como clase de riesgo D. **Conclusiones:** el nuevo Medio BTV resultó equivalente en su desempeño clínico a productos importados para el mismo propósito, ha posibilitado la vigilancia epidemiológica de la COVID-19 en Cuba, brinda soberanía tecnológica y sustituye importaciones al país.

## Estrategia de innovación para el control microbiológico en el Procesamiento Aséptico basada en el empleo de los métodos cromogénicos y fluorogénicos de BioCen

Rodríguez C, Rojas IC, Lobaina T, De Armas JB, Zhurbenko R  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: claudio@biocen.cu

**Introducción:** La farmacopea de los Estados Unidos, desde su edición 41 prevé que la introducción de métodos microbiológicos alternativos en las producciones asépticas sobre la base de la detección o enumeración del crecimiento microbiano y para ello se requiere la comprobación de la equivalencia y la verificación para cada procedimiento o producto. Las exigencias regulatorias para estos fines son más sencillas y económicas que las exigencias para la validación de métodos no basados en crecimiento y recuento de UFC. BioCen desarrolló y validó métodos cromogénicos y fluorogénicos para *E. coli*, *E. coli* O57:H7, coliformes, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida*, *Salmonella* que pueden ser aplicables en el ambiente productivo y en el control final de los productos farmacéuticos. Estos medios posibilitan la detección, aislamiento, diferenciación, identificación y enumeración simultánea de los microorganismos con elevada exactitud, bajo límite de detección y en un máximo de 24 h. **Materiales y Métodos:** se revisaron los documentos regulatorios, tales como farmacopeas de EEUU, Europa, Japón, guías de las agencias regulatorias de Cuba y extranjeras, publicaciones y los procedimientos de control establecidos en BioCen. **Resultados y Discusión:** se diseñó una propuesta para sustituirlos procedimientos tradicionales para el control de la calidad microbiológica de las aguas tecnológicas, del estudio de biocarga, de control de materias primas, del ambiente, de los límites microbianos de productos terminados; se definió el ensayo con cultivos puros, seguido de ensayos en paralelo por ambos métodos y finalmente el ensayo de réplicas, todos con análisis estadísticos robustos, determinando diferencias de no inferioridad en UFC o de ausencia-presencia, falsos positivos y negativos, precisión entre el 15 y 35 % y diferencias de recuentos menores a log<sub>10</sub> UFC. **Conclusiones:** la estrategia de innovación posibilitará la reducción drástica del tiempo de ensayo, del consumo de medios, facilidad de ensayo y posibilitará la extensión a otras empresas de la industria farmacéutica del empleo de los productos propios.

## Validación de procesos de Transferencia Tecnológica: Aplicación a la fabricación de Jusvinza

Terry AM<sup>1</sup>, Alvarez M<sup>1</sup>, Talavera C<sup>1</sup>, Suarez Romero<sup>1</sup>, Pérez H<sup>1</sup>, CM López<sup>1</sup>, Delgado I<sup>2</sup>, Acosta LL<sup>1</sup>, Delgado O<sup>1</sup>, Ramos R<sup>1</sup>, Expósito R<sup>1</sup>, Labrada A<sup>1</sup>, Lobaina T<sup>1</sup>, Espinosa E<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro Nacional de Biopreparados

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Email: aliciam.terry@biocen.cu

**Introducción:** Transferir un nuevo fármaco a la producción requiere cumplir estándares de calidad del desarrollo al escalado productivo, ajustes a las especificaciones diseñadas, y demostración de un proceso adaptado y capaz de lograr los requisitos de salida. Jusvinza, producto desarrollado por CIGB; ha demostrado poseer acción inmunoreguladora efectiva en el tratamiento de la fase aguda de COVID-19. Este trabajo presenta los resultados de la validación de la transferencia tecnológica a la producción de Jusvinza en Planta PPP 3. **Materiales y Métodos:** Fue conducida la Transferencia-Tecnológica como proceso siguiendo procedimientos aprobados, empleando discusiones en grupo y recolección de datos para valorar riesgos y analizar resultados. Se evaluaron los lotes, según el protocolo de validación PRO 12.11.021, utilizando Minitab para análisis estadístico, e implementando nuevos formatos de documentos de transferencia. **Resultados y Discusión:** Se fabricaron lotes iniciales según procedimiento de diseño, observándose demoras en filtración final. La investigación evidenció

tendencia del producto a gelificar en solución, afectando la filtración. Fue gestionado un cambio en formulación estableciendo dos filtraciones esterilizantes independientes antes de mezclar. La fabricación de 9 lotes consecutivos con el cambio; considerando el estado de validación/calificación de equipos, áreas, sistemas-apoyo-crítico y procesos asociados, analizando desviaciones, cambios y riesgos de calidad; demostró no formación de agregados durante disolución y filtración, ni al trasvasar a bolsa y mezclar para obtener los graneles. Las etapas formulación, llenado y revisión mostraron rendimientos mayores del 91 %, cumpliéndose los parámetros operacionales diseñados. Los lotes resultaron CONFORMES para los ensayos del granel y del producto terminado. El análisis de capacidad mostró que la media y la variación del proceso son estables, con desviación estándar menor de 1 y no existen puntos fuera de control. **Conclusiones:** La producción de 9 lotes consecutivos bajos los principios de BPF, que resultaron conformes con los requisitos de calidad especificados, y el cumplimiento de los *criterios de aceptación según protocolo, demostraron* que la transferencia-tecnológica de Jusvinza en Planta PPP3, es un proceso consistente y ha quedado validado.

## Impacto del potencial tecnológico en las producciones biofarmacéuticas en BioCen

Zhurbenko R, Lobaina T, De Armas JB, González GO, López Y, Rodríguez C  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: raisa@biocen.cu

**Introducción:** La sociedad cubana está llamada a caracterizarse por basar su desarrollo en la aplicación acelerada de la ciencia, la tecnología y la innovación. Los tecnólogos asumen el rol protagónico en los procesos de desarrollo e innovación. El objetivo del trabajo es evaluar el impacto del potencial tecnológico en BioCen. **Materiales y Métodos:** el estudio de la dinámica del potencial tecnológico incluyó datos de 2002 hasta 2021. Se recopilaron las estadísticas de los procesos de categorización tecnológica de BioCen, con un universo de la población de estudio conformada por los 203 tecnólogos de avanzada y 379 técnicos innovadores. **Resultados y Discusión:** como estrategia de la alta dirección para enfrentar la creciente demanda de profesionales involucrados en los procesos de innovación, la cifra de los profesionales universitarios con relación al total de trabajadores se ha incrementado del 28% en 2015 hasta el 32% en 2021 (exigida para la EAT 25%). BioCen cuenta con 12 biotecnólogos de primer nivel, cuatro de segundo y uno de tercero; 49 tecnólogos de primer nivel, 25 de segundo, cuatro de tercer y 167 tecnólogos innovadores. El año 2020 marca un viraje multidimensional en los retos para la empresa como la EAT, con nuevas acciones para mantener y superar los resultados alcanzados. La actividad fundamental de I+D+i consiste en la obtención de productos innovadores (cinco/año entre 2016-2021), procesos y servicios de alto valor agregado y con elevado contenido en conocimiento. BioCen genera tecnologías para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos y parenterales de bajo volumen. Brinda servicios analíticos de alto nivel de complejidad a empresas de la biotecnología. Los tecnólogos de avanzada, cumpliendo las BPF, garantizan los servicios productivos y la fabricación de productos propios con calidad con el aumento de la productividad. **Conclusiones:** la categorización tecnológica propició la formación y desarrollo de profesionales de la más alta calificación, motivados y capaces de asumir las nuevas tecnologías, con amplio dominio de las herramientas necesarias para convertir los resultados de la ciencia en productos y servicios biofarmacéuticos de alto valor agregado y de gran impacto en salud y en la economía del país.

## **Puesta en marcha del Sistema de Agua Purificada y Vapor Puro de Control de la Calidad**

Jesus Jeyson Castañeda Palma, Hanset Sergio Abrahantes Hernández, Abel Cruz Bayo, Ramón Castro Marrero, Jesús Machado Oramas, Fernando González Iglesias, Yaimet Isla Rodríguez  
Centro Nacional de Biopreparados, BioCen.  
Email: jeysonc.palma@biocen.cu

**Introducción:** La puesta en marcha del sistema de agua purificada y vapor puro se llevó a cabo para comprobar el correcto funcionamiento del sistema y con el objetivo de verificar que el equipo en estado de operación es capaz de suministrar toda la demanda de los procesos tecnológicos de los laboratorios que pertenecen a la Dirección de Control de la Calidad. Este proceso se realizó a partir del cumplimiento de los protocolos y pruebas realizadas durante la fase de operación del sistema.

**Materiales y Métodos:** La puesta en marcha se realizó en el Piso Técnico de Control de la Calidad, basada en las especificaciones de diseño, especificaciones de funcionalidad y las especificaciones físico químicas y microbiológicas del agua purificada y vapor puro, para la industria farmacéutica.

**Resultados y Discusión:** En la operación del sistema se comprobaron los servicios de agua de alimentación, aire comprimido y energía eléctrica, necesarios para su funcionamiento y establecidos en el protocolo de calificación de operación OQ previamente revisado por el personal de BioCen. Además, se realizó un control de los parámetros fundamentales del agua purificada y el vapor puro, así como la verificación del cumplimiento de estos parámetros con los especificados, durante el proceso de puesta en marcha del sistema. **Conclusiones:** Basado en las operaciones realizadas y los resultados alcanzados, se concluye que el funcionamiento del sistema es acorde con las especificaciones previstas y satisface el suministro necesario para desarrollar los procesos del área involucrada.

## **Incorporación de los locales de suministro estéril al Monitoreo continuo de partículas no viables de las Plantas de Parenterales en BioCen**

Isla Y, Castro R, Milián Y, Espino D, Guerra E.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: yaimet.isla@biocen.cu

**Introducción:** En la actualidad se hace imprescindible el monitoreo de partículas en los procesos biofarmacéuticos y las regulaciones existentes hacen referencia sobre las áreas y límites establecidos de partículas que se deben cumplir en las BPF. BioCen, como institución cubana en la producción, investigación y desarrollo de productos biofarmacéuticos, no se queda atrás e incorpora al sistema de monitoreo continuo de partículas no viables de las plantas de productos parenterales, dos sensores Climet 3100 para el monitoreo continuo de partículas en los locales de suministro estéril, donde se descargan en barrera, bajo el flujo laminar unidireccional los materiales de los hornos y las autoclaves de PPP2 y PPP3, así de esta manera fortalecemos el control de la calidad y cumplimos con las normativas existentes. El objetivo de este trabajo es exponer los resultados de la Incorporación de los locales de suministro estéril al sistema de monitoreo continuo de partículas no viables de las Plantas de Productos Parenterales II y III en BioCen. **Materiales:** 2 contadores de partículas Climet 3100 con sus respectivos accesorios, Software Intouch 9.5 de Wonderware, PC virtual en el servidor de proceso y Driver TOP Sever de OPC. **Métodos:** El método utilizado fue el análisis documental de toda la documentación y Normas existentes asociada al sistema de monitoreo de partículas. **Resultados y Discusión:** Se logró incluir los dos nuevos locales de suministro estéril de ambas plantas, al software existente y quedó cerrada la NC (No Conformidad), logrando estar más actualizados y preparados ante las inspecciones y regulaciones actuales. **Conclusiones:** Podemos concluir que el objetivo ha sido alcanzado mediante el diseño, creación y programación de pantallas y gráficos, y hemos logrado fortalecer al centro ante las visitas de clientes, auditorías a diferentes niveles e inspecciones del

CECMED garantizando el monitoreo continuo de partículas en clase A con entorno B de los locales de suministro estéril de ambas plantas habiendo quedado incluido en el sistema actual de monitoreo existente.

## **Propuestas de mejoras: Área para producción de Trofin, Lavandería limpia y Laboratorios para pruebas de esterilidad**

Cepero MA, Pimentel ED, Montes Y, Espronceda AM, Correa D, Pita A, Tsoraeva A, Rojas IC, González GO.

Centro Nacional de Biopreparados  
Email: cepero@biocen.cu

**Introducción:** BioCen con más de 30 años de experiencia en la producción de medicamentos ha centrado sus esfuerzos en la actualización de la infraestructura y equipamiento de sus líneas principales de procesamiento aséptico quedando algunas áreas susceptibles a mejoras para responder a incrementos de las demandas y satisfacer las exigencias que para estos procesos las normativas actuales imponen. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron las normas para aquellas áreas que tributan o dan respuestas al procesamiento aséptico, se sometió a consideración de expertos y se realizaron las tareas técnicas correspondientes con definición de locales, flujos productivos y suministros auxiliares requeridos para su presentación al órgano rector del país, se siguió el derrotero exigido en un proceso inversionista bajo control. **Resultados y Discusión:** A partir de los señalamientos del CECMED, intercambios de experiencias con otros centros, consultas con fabricantes de los equipos y evaluación por ESINES IPC entidad de proyecto con vasta experiencia demostrada en la ejecución de obras de este tipo se enfrentó el reto de evaluar aquellas áreas con posibilidades de remodelación teniendo en cuenta su vinculación con el flujo productivo y los suministros auxiliares requeridos para el equipamiento lo que permitió arribar a una Ingeniería Básica con lujo de detalles suficiente que posibilita la salida al mercado en busca de proveedores potenciales. **Conclusiones:** Se logran tres proyectos que dan solución a un área para la producción de Trofin en la Planta de Medios de Cultivo, una nueva lavandería limpia en la Planta de Ingredientes Activos y nuevos laboratorios para ensayos de esterilidad en la Planta de Control de la Calidad, en correspondencia con el estado del arte listos para la búsqueda de ofertas, gestión de financiamiento y acometer el proceso inversionista bien documentado.

## **Proceso de Gestión Integral de la Cadena de frío como garantía de la efectividad final de las vacunas**

Mieres N, González RH, González S, Rivero R  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: nilda@biocen.cu

**Introducción:** Desde 1977 la OPS, identifica la cadena de frío como la columna dorsal para el programa de inmunización, dedicando especial atención al tema, generando capacitación, evaluaciones de operaciones, investigaciones y desarrollos en el área de la tecnología para mejorar la capacidad de gestión integral de la cadena de frío de los productos y las vacunas. En la Agenda de inmunización 2030(IA2030) de la OMS se establece una visión y una estrategia ambiciosa, para asegurar la conservación de las propiedades originales del producto y su eficacia. Centrándonos en el rango de 2 a 8 °C definimos como Objetivo General: Diseñar un sistema de gestión integral de la cadena de frío de vacunas en BioCen y como Objetivos específicos: Analizar la tolerancia a las temperaturas de las Vacunas. Definir los elementos del sistema, Análisis de Diagrama Causa Efecto y definir los protocolos de validación, y análisis de las datos reales de excursión de temperaturas. **Materiales y Métodos:** Análisis documental, aplicación de la técnica del diagrama Ishikawa y análisis

de datos recolectados por método estadístico. **Resultados y Discusión:** Se identifica la tolerancia de las vacunas a la temperatura: las recombinantes, el aluminio como potenciador para producir la inmunidad protectora precipita a la congelación y en el caso de las de virus atenuado, toleran la congelación, pero se deterioran cuando dejan estar refrigerados, se identifican los tiempos fuera de temperatura en la producción y los elementos de la Cadena de Frío: Recurso Humano, Recurso Material y Recurso Financiero; las deficiencias permitieron definir las pautas iniciales del sistema de Gestión integral de cadena de frío. Se diseña protocolo de validación para cada componente: acumuladores, cajas Termo, cámaras, identificando los aportes a la cadena comparados con el comportamiento real de rutas reales, se logran evaluar los tiempos de autonomía, correspondencias con las validaciones y la guía para la gestión de fallas, quedando implementado en un procedimiento. **Conclusiones:** La cadena de frío para las vacunas primordial para su efectividad, aspecto que se asegura a partir del conocimiento sobre la tolerancia a las temperaturas de las vacunas, la validación de sus componentes y el establecimiento de un procedimiento que regule la gestión y control de las Cadenas de frío.

## **Caracterización y estabilidad las Materias Primas Alergénicas de las nuevas vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL para la inmunoterapia sublingual**

Revilla Y, Torralba D, Espinosa BL, Mateo M, Espinosa BL, Cruz R, Ramírez W, Labrada A.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: damaris.torralba@biocen.cu

**Introducción:** En Cuba se presenta una mayor prevalencia de sensibilización a los ácaros del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt), con muchos pacientes poli-sensibilizados. La Materia Prima Alergénica (MPA) parte del cultivo completo de ácaros y constituye el material de partida para la producción de vacunas para la inmunoterapia. En el desarrollo de nuevas formulaciones poli-ácaros fue necesario obtener Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) más concentrados que fueran óptimos para la vía sublingual, esto implicó añadir el desgrase de la MPA, para lograr la filtración a esta elevada concentración. Objetivo: Caracterización y estudio de estabilidad de las MPAs de las nuevas vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL. **Materiales y Métodos:** Se realizó una comparación de los requisitos de calidad entre los lotes desgrasados y lotes de partida. Con 3 lotes de MPA de cada especie se montó un estudio de estabilidad vida estante durante 36 meses (se muestran resultados parciales hasta 12 meses) donde se determinó organoléptica, composición de proteínas (SDS-PAGE), concentración de proteínas (Lowry), contenido alérgeno mayor (ELISA) y control microbiológico. **Resultados y Discusión:** Para todos los lotes se demostró que la MPA desgrasada cumple con las especificaciones de calidad establecidas, sin diferencias significativas con los lotes de partida. El control microbiológico cumplió con las especificaciones en todos los casos y no evidenció contaminación microbiológica del producto después de desgrasar, pero sin una tendencia a la disminución de microorganismo. El estudio de estabilidad demostró que no se afecta ningún parámetro hasta el arribo a los 12 meses de estudio. **Conclusiones:** Las MPAs de las tres especies de ácaros del polvo mantienen los requisitos de Calidad sin variación después de un proceso de desgrase y se demostró su estabilidad en un período de 12 meses.

## Obtención de un sistema de cuantificación con AcPs para la estandarización de vacunas del ácaro polvo doméstico *Blomia tropicalis*

Renté A, Ramírez W, Espinosa BL, Revila Y, Mateo M, Labrada A.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: amanda.rente@biocen.cu

**Introducción:** El ácaro del polvo doméstico *Blomia tropicalis* (BT) es uno de los agentes sensibilizantes de mayor incidencia en Cuba. Una internacional para establecer un sistema único de estandarización de productos alergénicos es la cuantificación de alérgenos mayores, empleando ensayos ELISA basados en anticuerpos. Actualmente no existe ningún ELISA de cuantificación específico a los alérgenos nativos de BT, los anticuerpos contra el antígeno recombinante no reconocen el nativo. Esto dificulta la estandarización de las vacunas que contienen el mismo, ya sea un producto registrado e introducido al sistema de salud como Valergen BT® o nuevos productos en fases de Investigación-Desarrollo. **Objetivo:** Desarrollar un ELISA de cuantificación específico con anticuerpos policlonales (AcPs) para alérgenos del ácaro BT. **Materiales y Métodos:** Se diseñó un esquema de inmunización en conejos empleando tres variantes de inmunógeno que contenían una fracción parcialmente purificada del extracto alergénico del ácaro BT. Para la purificación de la fracción IgG anti-BT a partir de los sueros hiper-inmunes se realizó una precipitación con sulfato de amonio sobresaturado y cromatografía de intercambio iónico utilizando la matriz DEAE-Sephacel. Se determinó pureza mediante Electroforesis SDS-PAGE y concentración por Lowry. Se realizó la biotilación de los AcPs y se comprobó su especificidad mediante Western Blot. Para el ELISA tipo Sándwich se ensayaron diferentes combinaciones de AcPs de los grupos 1 y 3 a diferentes concentraciones de AcPs en el recubrimiento (1, 2, 3 y 4 µg/pozo) y diluciones de los conjugados biotilados (1: 250, 1: 500 y 1: 1000). **Resultados y Discusión:** Se estableció como concentración óptima de recubrimiento 4 µg/pozo y dilución 1: 500 para el conjugado. Se estableció como curva patrón del ensayo la RI BT702BT1, con una región lineal en concentraciones desde 200 µg/mL hasta 3.13 µg/mL, con un coeficiente de regresión mayor a 0.95. El límite de detección obtenido fue 0.78 µg/mL. El sistema permitió cuantificar muestras de extractos de BT. **Conclusiones:** Se obtuvo un ELISA tipo sandwich que permite detectar los antígenos de los extractos alergénicos de BT de forma específica y sensible.

## Desarrollo farmacéutico de las nuevas vacunas antialérgicas DiVALER-SL y TriVALER-SL para la inmunoterapia sublingual

Ramírez W, Torralba D, Mateo M, Pérez S, Revilla Y, Espinosa BL, García A, Rente A, Cruz R, Tsoraeva A, Pérez H, Chuy L, Rodríguez JJ, Hernández JL, Rodríguez L, González E, Viña S, Sánchez VL, Fonte M, Marcías EB, Bacallao Y, Sarduy Y, Labrada A.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: wendy@biocen.cu

**Introducción:** Gran número de asmáticos cubanos presentan sensibilización simultánea a los ácaros *Blomia tropicalis* (BT) y al menos una especie de *Dermatophagoides, pteronyssinus* (DP)/*siboney* (DS). El tratamiento óptimo debería contener vacunas de ambos alérgenos a una concentración mayor que las vacunas convencionales, adecuada para vía sublingual. **Objetivo:** Evaluar el proceso de formulación y llenado aséptico de las vacunas a escala piloto, así como, estudios de estabilidad. **Materiales y Métodos:** El escalado de las formulaciones se realizó en la Planta de Parenterales 3 de BioCen, en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Para la obtención de tres lotes de la vacuna divalente (DiValer-SL) se mezclaron IFAs de DP+BT proporción (1:1), mientras que para la trivalente (TriValer-SL) se emplearon DP+DS+BT (1:1:2), respectivamente. Se realizó la mezcla con glicerol 50% (1:1). Se montaron estudios de estabilidad de acuerdo a protocolos aprobados. **Resultados y Discusión:** Se obtuvieron y liberaron tres lotes de cada variante en bulbos 6R (3

mL/bbo). Todos los lotes cumplen con los requisitos establecidos (Organoléptica, composición y contenido proteico, contenido de alergeno mayor, Potencia y composición alergénica, glicerol, limite microbiano, pH y Volumen). Se evidenció la consistencia del proceso en cuanto a concentración de proteínas, con un CV<5 entre lotes y valor promedio 6,2 mg/mL para la divalente y 7,0 mg/mL para la trivalente. El estudio de estabilidad demostró que todos los atributos de calidad se mantienen en los límites de la especificación durante 90 días de 2-8°C. El análisis de regresión de lote a lote de los parámetros de calidad clave no indicó una tendencia significativa hacia la degradación de ningún parámetro ( $p = 0,05$ ). No se observan diferencias significativas entre bulbos boca arriba y boca abajo. En el estudio de estabilidad acelerado a las temperaturas 4, 37 y 60°C, solamente las muestras expuestas a 60°C mostraron una velocidad de degradación significativa ( $p < 0,05$ ). **Conclusiones:** El desarrollo farmacéutico del producto avanzó a escala piloto cumpliendo los requisitos nacionales e internacionales y asegurando el control de calidad. En su conjunto estos resultados sustentan el avance hacia la evaluación clínica en humanos de estas novedosas formulaciones para la inmunoterapia sublingual.

## **Obtención del Ingrediente Farmacéutico Activo de las nuevas vacunas para inmunoterapia sublingual DiVALER-SL y TriVALER-SL**

Torralba D, Mateo M, Ramírez W, Revilla Y, Cruz R, Espinosa BL, García A, Rente A, Martínez Y, Perea Y, Odelín M, Pino Y, Rivero Y, Marcías EB, Bacallao Y, Sardy Y, Fonte M, Labrada A  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: damaris.torralba@biocen.cu

**Introducción:** DiVALER-SL y TriVALER-SL son las sinonimias utilizadas para las nuevas vacunas divalente y trivalente para la inmunoterapia alergeno-específica por la vía sublingual. Las vacunas sublinguales debido a su vía de administración deben ser vacunas con una mayor concentración. Estas vacunas son producidas a partir de materia prima alergénica (MPA) de ácaros del polvo doméstico. **Objetivo:** Obtener Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) más concentrados que nos permitan cumplir con los requerimientos de las vacunas sublinguales para la inmunoterapia alergeno-específica. **Materiales y Métodos:** El proceso de obtención de las IFAs se realizó en la Planta de Ingredientes Activos de BioCen en condiciones de Buenas Prácticas de Producción. Se partió de la MPA desgrasada de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*. Se realizó una extracción 1:10, centrifugación, filtración clarificante, concentración/diafiltración y microfiltración, y se les realizaron los controles de calidad establecidos (Organoléptica, composición proteica, contenido de proteínas, potencia alergénica, cuantificación de alérgenos mayores Der p1 y Der s1 y límite microbiológico). Se realizó estudio de estabilidad a -20°C en bolsas de polietileno durante 12 meses con cortes parciales a 1, 3, 6, 9 y 12. **Resultados y Discusión:** Se obtuvieron y liberaron 9 lotes de ingredientes farmacéuticos activos concentrados, 3 de cada especie. Todos los lotes cumplieron con los requisitos establecidos para ser utilizados en la producción de las nuevas vacunas donde se obtuvieron valores superiores de Proteínas totales de 10 mg/mL, mientras que Der p1 y Der s1 fueron superior a 800µg/mL y 1600µg/mL respectivamente, mientras que en la composición de proteínas las bandas principales fueron superior al 20 % se obtuvieron resultados satisfactorios en cuanto el recuento de hongos, levaduras y bacterias. El estudio de estabilidad en la actualidad se encuentra en 3 meses, donde podemos decir que el corte realizado lotes cumplen con los requisitos de calidad establecidos. **Conclusiones:** Se obtuvieron nuevos IFAs más concentrados partiendo de MPA desgrasado que garantizaran la producción de nuevas vacunas antialérgicas para la vía sublingual cumpliendo con los requisitos de calidad para esa nueva formulación.

## Desarrollo de un nuevo Medio de Transporte Viral Alternativo para garantizar la continuidad del sistema de diagnóstico de la Covid-19 con soberanía tecnológica

Viera DR<sup>1</sup>, Díaz M<sup>1</sup>, Labrada A<sup>1</sup>, Varela AE<sup>1</sup>, Talavera C<sup>1</sup>, Montalvo MC<sup>2</sup>, Fernández JR<sup>3</sup>, Laguna L<sup>4</sup>, Mondeja BA<sup>5</sup>, Cruz O<sup>6</sup>, Noa E<sup>6</sup>, Enríquez JM<sup>6</sup>, Someillan D<sup>1</sup>, Lobaina T<sup>1</sup>, Echazábal L<sup>1</sup>, Zayas Y<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK)

<sup>3</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

<sup>4</sup> Hospital Militar Luis Díaz Soto

<sup>5</sup> Centro de Estudios Avanzados (CEA)

<sup>6</sup> Laboratorios de Investigaciones del Sida (LISIDA)

Email: diana@biocen.cu

**Introducción:** El Medio de Transporte Universal BTU, se desarrolló previendo posibles fallas en la cadena de suministro de algunos de los insumos para la producción del Medio de Transporte para Virus BTV y mantener activo el sistema de vigilancia epidemiológica en el país. El presente trabajo tuvo como objetivo el diseño, desarrollo y transferencia tecnológica para la producción del Medio BTU en las Plantas de Productos Parenterales de BioCen. **Materiales y Métodos:** El diseño del diagnosticador transitó desde la etapa de laboratorio hasta la transferencia tecnológica a la producción, cumpliendo los requisitos de calidad de la norma ISO 9001:2015. Se realizó la evaluación de los requisitos de calidad del producto, la evaluación de la compatibilidad con los sistemas de extracción de ARN, la evaluación de la viabilidad del virus SARS-CoV-2 en el medio, el estudio de estabilidad de la carga viral y la evaluación del desempeño clínico. Se utilizó como medio de comparador el Medio BTV. **Resultados y Discusión:** Se obtuvieron resultados satisfactorios en la evaluación de las características organolépticas, fisicoquímicas, efectividad de inhibición de los antimicrobianos y de esterilidad del Medio BTU. El medio es compatible con los sistemas de extracción de ARN que existen en el país y así como el desarrollado por el CEA (Estuche de Extracción CEA-Nano + RNA 3.0). Los resultados obtenidos demostraron la capacidad del Medio BTU para mantener la viabilidad del virus hasta 96h a 4°C y hasta 24h a temperatura ambiente además de conservar las muestras clínicas sospechosas de contener el virus SARS-CoV-2 hasta 72h entre (2 a 8) °C. El análisis estadístico realizado a los datos de la evaluación del desempeño clínico reflejó que no existieron diferencias significativas (Test de McNemars  $p=0,557$ ) entre el resultado del diagnóstico con BTU, con relación a BTV. En total, la concordancia entre los métodos fue de 83,3%. La diferencia entre los laboratorios tampoco resultó significativa (Prueba Chi2  $p=0,568$ ). El valor conjunto de  $\kappa$  resultó ser de 0,660 por encima de 0.6 que indica un "acuerdo sustancial". **Conclusiones:** El producto refuerza la soberanía tecnológica sobre este importante eslabón del sistema de diagnóstico de la COVID-19.

## Nuevo medio de transporte para diagnóstico molecular con capacidad de inactivar el virus SARS-CoV-2

Labrada A<sup>1</sup>, Viera DR<sup>1</sup>, Díaz M<sup>1</sup>, Varela AE<sup>1</sup>, Montalvo MC<sup>2</sup>, Fernández JR<sup>3</sup>, Mondeja BA<sup>4</sup>, Someillan D<sup>1</sup>, Echazábal L<sup>1</sup>, Zayas Y<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK)

<sup>3</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

<sup>4</sup> Centro de Estudios Avanzados (CEA)

Email: labrada@biocen.cu

**Introducción:** El PCR constituye la herramienta más confiable para el diagnóstico de la COVID-19. Desde el punto de vista de la bioseguridad del personal que realiza el diagnóstico es conveniente emplear medios que inactiven el virus manteniendo su material genético intacto. El objetivo de este

trabajo es desarrollar un medio de transporte de ácido nucleicos (TAN) con la capacidad de inactivar el virus SARS-CoV-2. **Materiales y Métodos:** Se diseñó una composición básica del medio con variantes. Se evaluó su capacidad inactivante mediante un modelo de virus envuelto. Se determinó la infectividad del virus en células Vero y posterior RT-PCR. La evaluación de desempeño clínico se realizó según la regulación CECMED D-08-13 tomando BTV como medio de referencia. El diseño y desarrollo tecnológico se realizó cumpliendo los requisitos de calidad de la norma ISO 9001:2015. **Resultados y Discusión:** Se optimizó el contenido del agente caotrópico y se realizó el escalado de la formulación y llenado en tubos plástico 3 mL/tubo, en un área limpia de la planta de Medios de Cultivos. Tres lotes consecutivos cumplieron con los requisitos de calidad incluyendo la prueba de funcionalidad por RT-PCR con un panel de muestras clínicas positivas a SARS-CoV-2 y en cuanto a inhibición de un panel de microorganismos. Se demostró la estabilidad del producto durante al menos 12 meses a temperatura ambiente en tiempo real y su capacidad de inactivar virus de RNA envueltos, así como su capacidad de inactivar la RNAsa. La evaluación de desempeño clínico con 191 muestras en 3 laboratorios independientes arrojó un alto grado de coincidencia del diagnóstico ( $\kappa=0.78$ ) con respecto a BTV y demostró su capacidad para preservar las muestras hasta 7 días a temperatura ambiente. El medio resultó compatible con los sistemas de extracción de RNA existentes en el país incluyendo el kit nacional CEA-Nano+RNA3.0. **Conclusiones:** El producto ofrece una alternativa ventajosa a los medios convencionales, para el diagnóstico de SARS-CoV-2 en cuanto a mayor bioseguridad, posibilidad de prescindir de la cadena de frío en el transporte de las muestras y un mayor período de conservación de las mismas.

## **Puesta en marcha y calificación de la liofilizadora CRIOFARMA modelo C10-3 para el desarrollo de productos biofarmacéuticos**

Pérez R., Álvarez MA, Labrada A, Cartaya D, Gaspar AE, Castro R, Alexander González A, Suarez E. Biocen, Centro Nacional de Biopreparados.  
Email: roland.perez@biocen.cu

**Introducción:** La liofilizadora CRIOFARMA modelo C10-3 se encuentra instalada en el Laboratorio de Desarrollo de Bioprocesos del Centro Nacional de Biopreparados (Biocen). Este equipo es capaz de llevar a cabo procesos automáticos de liofilización a escala piloto (0.45 m<sup>2</sup>) y representa una alternativa para desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos liofilizados en el Biocen y en colaboración con otros centros de la OSDE Biocubafarma. El objetivo de este trabajo es realizar la puesta en marcha y calificación de la liofilizadora CRIOFARMA modelo C10-3 que se utilizara para el desarrollo de productos biofarmacéuticos liofilizados. **Materiales y Métodos:** Para la calificación se empleó un sistema de registro de temperaturas, marca Yokogawa, modelo DX100P con 12 termopares tipo T. **Resultados y Discusión:** Para la puesta en marcha de la liofilizadora se ejecutó el protocolo SAT en conjunto con el fabricante en las instalaciones de Biocen donde se detectaron tres desviaciones que afectaron el funcionamiento del equipo. Las desviaciones fueron resueltas posteriormente por el fabricante. Durante la calificación de la instalación se verificaron diferentes aspectos como la instalación de los servicios auxiliares, comprobación de los planos del equipo, recopilación de toda la documentación técnica, calibración de los instrumentos de medición, conexión del equipo al drenaje sanitario y el listado de piezas de repuesto. En la calificación de la operación se comprobaron satisfactoriamente las alarmas, la hermeticidad del sistema con un valor de fuga inferior a 0.01 mbarL/s, ejecución del modo manual y automático, capacidades del sistema y se alcanzó una distribución de la temperatura en las placas de la liofilizadora inferior a 1.0 °C con respecto al valor de temperatura promedio en cuatro rampas de temperatura diferentes. **Conclusiones:** Los resultados de la puesta en marcha y calificación de la instalación y operación de la liofilizadora CRIOFARMA modelo C10-3 fueron satisfactorios demostrando que el equipo se encuentra instalado y opera de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Se demostró la homogeneidad de temperatura en las platinas de la liofilizadora alcanzando una distribución de temperatura inferior a 1.0 °C.

## **Prolinem-BT, vacuna se segunda generación para la alergia a *Blomia tropicalis***

Mateo M., Ramírez W, Torralba D, Revilla Y, Cruz R, Espinosa BL, García A, Rente A, Martínez Y, Perea Y, Odelín M, Fonseca D, Talavera C, Quintana V, Pérez S, Rodríguez A, Zambrana I, Pino Y, Rivero Y, Montes Y, Fonseca D, Rodríguez L, Hernández JL, Pérez H, Labrada A

Centro Nacional de Biopreparados

Email: mayteemm@biocen.cu

**Introducción:** Una tendencia actual en la inmunoterapia alérgica es el empleo de adyuvantes para obtener vacunas con mayor eficacia a corto plazo y menor riesgo de reacciones adversas, que con las vacunas de alérgenos convencionales. Prolinem-BT es una nueva vacuna terapéutica antialérgica contra el ácaro *Blomia tropicalis*, basada en alérgenos purificados de dicho ácaro, con la combinación de adyuvantes proteoliposoma de *Neisseria meningitidis* e Hidróxido de Aluminio. **Objetivo:** Escalado, validaciones de técnicas y procesos y estudios de estabilidad de la vacuna Prolinem-BT. **Materiales y Métodos:** Formulación de lotes en condiciones GMP en las plantas de parenterales BioCen. Validación de procesos y de la técnica de Lowry y para IFA y Producto terminado y SDS-PAGE para IFA. Estudio de estabilidad vida estante durante 24 meses a 4°C. **Resultados y Discusión:** Se escaló la producción en instalaciones de la Planta de Ingredientes Activos y en la Planta de Productos Parenterales 2 del Producto Terminado (Formulación y llenado 0.715 mL/vial 2R), ambas en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación. Se realizaron 6 lotes partiendo de IFAs diferentes. Los rendimientos obtenidos en la formulación superaron 98.7% y en el llenado cercanos a 100%. Para el atributo crítico de pH el coeficiente de variación fue de 1%. Para la evaluación de partículas visibles los lotes fueron sometidos al proceso de inspección óptica obteniendo una aprobación mayor de 97%. De acuerdo a los resultados obtenidos se considera que el proceso de producción del PROLINEM-BT en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen es consistente y ha quedado validado. La validación de las técnicas Lowry para el IFA y Producto terminado, al igual que SDS-PAGE para el IFA cumplieron con todos los criterios establecidos, con CV menor de 5%, demostrando que son reproducibles y confiables como métodos de control de calidad. Durante los 24 meses el estudio de estabilidad todas las variables cumplieron con los parámetros establecidos en la especificación la vacuna. La posición invertida permitió concluir que el material del tapón tampoco influye en la estabilidad del producto. **Conclusiones:** En su conjunto estos resultados son válidos para sustentar la autorización de ensayos clínicos FI-II.

## **Validación del ensayo de esterilidad, prueba de bacteriostasis y fungistasis de las vacunas poliácidos sublinguales DIVALER SL y TRIVALER SL**

Espinosa BL., Ramírez W, Navarro M, Marín Y, Tsoraeva A, Labrada A.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: chino@biocen.cu

**Introducción:** La prueba de esterilidad no puede usarse para demostrar la esterilidad del lote entero, pero ayuda a identificar un lote de producto no estéril. Uno de los requisitos regulatorios que contribuyen a perfeccionar este ensayo es la validación del ensayo, realizando las pruebas de bacteriostasis y fungistasis de los productos. **Objetivo:** Realizar la validación del ensayo de esterilidad, prueba de bacteriostasis fungistasis en las vacunas poliácidos sublinguales DIVALER-SL y TRIVALER-SL. **Materiales y Métodos:** En el estudio realizado se emplearon tres lotes consecutivos de las formulaciones DIVALER-SL y TRIVALER-SL producidas en BioCen en la Planta de Parenterales 3. Se realizó según procedimientos aprobados previamente por el método de filtración por membrana. **Resultados y Discusión:** De acuerdo con los resultados obtenidos en las tres corridas se demuestra que hay crecimiento de todos los microorganismos al menos en el segundo día después de realizada

la siembra. Por tanto, se neutraliza el efecto de bacteriostasis y fungistasis en las condiciones probadas, ya que el crecimiento de cada microorganismo de prueba en los vasos de producto fue visualmente comparable al crecimiento de cada microorganismo de prueba en los controles positivos. Para un volumen de muestra de 10 mL se logra la eliminación total del efecto bacteriostático y/o fungistático de cualquier sustancia presente en el producto con un enjuague de 100 mL de Solución Salina Peptonada para siembra de 10 mL en Medio Fluido Tioglicolato y 10 mL en Caldo Triptona Soya. **Conclusiones:** Se demostró que en las condiciones anteriormente mencionadas se considera validado el ensayo de esterilidad para las vacunas poliácidos sublinguales DIVALER SL y TRIVALER SL.

## **Validación del método de Lowry modificado para la determinación del contenido de proteínas totales en el producto terminado de PROLINEM-BT**

García A., Ramírez W, Revilla Y, Labrada A.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: anette.garcia@biocen.cu

**Introducción:** El método de Lowry modificado en microplacas se utiliza actualmente en el Laboratorio de Alergenos para la determinación de la concentración de las proteínas totales no adsorbidas al aluminio en el IFA de PROLINEM-BT, como parte del control del proceso de producción y el control de la calidad de la misma. Se hace necesaria la validación de este método en el producto terminado, con vistas a la futura obtención de la Licencia de Producción para uso en ensayos clínicos de la vacuna PROLINEM-BT. Por esta razón el objetivo de este trabajo fue validar el método de Lowry modificado para la determinación del contenido de proteínas totales en el producto terminado de PROLINEM-BT.

**Materiales y Métodos:** El método de validación fue diseñado de acuerdo con lo expresado en la GUIA No. 41-2013 "Validación de Métodos Analíticos" del CECMED. Está compuesto por los ensayos de precisión (repetibilidad y precisión intermedia), exactitud, especificidad y linealidad. **Resultados y**

**Discusión:** Se demostró la precisión del método pues se cumplieron los criterios de aceptación de los ensayos de repetibilidad y precisión intermedia, ya que los C.V calculados en cada caso fueron  $\leq 5\%$ . El método fue exacto, pues el C.V de los valores de concentración de cada dilución para cada analista y el C.V general entre los dos analistas fueron  $\leq 5\%$  y no hubo diferencias significativas (Prueba de Fisher,  $p > 0.05$ ) entre los valores obtenidos R (% de recuperación de las réplicas de la muestra) y el 100 % (valor esperado). Además, fue específico, pues no hubo diferencias significativas (t de Student,  $p > 0,05$ ) entre la muestra (NaCl, 9 mg/mL) y las variantes con adición de NaCl a (18 mg/mL), b (36 mg/mL) y c (72 mg/mL). Quedó demostrada la linealidad del método pues los resultados del análisis estadístico cumplieron con los criterios de aceptación establecidos. **Conclusiones:** el método de Lowry modificado en microplacas para el producto terminado de PROLINEM-BT quedó validado y por lo tanto puede ser empleado para el control de la calidad de dicho producto.

## **Rediseño del Sistema de Indicadores de Calidad como herramienta de mejora continua en la producción de productos estériles**

Piedra I., Sánchez Y, Valiente D, Espinosa O.

Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

Email: ipiedra@biocen.cu

**Introducción:** Para BioCen, Empresa de Alta Tecnología dedicada a la fabricación de productos parenterales, es de vital importancia la correcta gestión de indicadores de desempeño para la medición de la eficacia del Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) ya que permiten, de forma rápida y proactiva, administrar los procesos y hacer posible la comparación de los resultados con las metas propuestas. Para lograr este objetivo se propone "Rediseñar un sistema de indicadores para su uso como

herramienta de gestión". **Materiales y Métodos:** Considerando la complejidad y diversidad de los productos fabricados asépticamente, como peor caso y por la experiencia acumulada en BioCen, se realizó una evaluación histórica de los resultados alcanzados en revisiones por la dirección previas e informes de eficacias de períodos anteriores, fichas y mapa de procesos, se aplicaron los conceptos de la NC ISO 9001:2015. Luego de procesados y analizados los datos se desarrolló, como técnica de trabajo en grupo, una tormenta de ideas para la propuesta de acciones derivadas del diagnóstico. **Resultados y Discusión:** Se definió un nuevo mapa de procesos que agrupa los subprocesos en 23 procesos fundamentales. Fue incorporado al procedimiento 01.589, la nueva forma de definir indicadores de desempeño por objetivos, por ser instrumentos que proporcionan información cuantitativa sobre el desenvolvimiento y logros de una institución, en el PNO 01.680, se establecen los límites de entradas y salidas de cada proceso y se sugiere cada subproceso vinculado, además se asegura que exista coherencia con lo definido en el diagrama de flujo. Ambas modificaciones se reflejan en los registros de calidad. Todos estos cambios fueron acompañados de los entrenamientos necesarios del personal involucrado. **Conclusiones:** Se logró rediseñar el proceso de evaluación de los indicadores de desempeño para alinear cada indicador con las tareas planificadas por objetivos, se identificaron los procesos elementales, donde el proceso de fabricación y servicios juega un rol fundamental como proceso de realización, para garantizar que los productos fabricados sobre la base de las Buenas Prácticas aplicables, mantengan los estándares de calidad e incrementen la productividad. El nuevo diseño, como herramienta de gestión, constituye un elemento imprescindible para el mejoramiento del SGC.

## **Transferencia de la documentación técnica para llevar a cabo el proceso de fabricación de los candidatos vacunales conjugados anti SARS-CoV-2 (Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus) en la Planta de Productos Parenterales 2**

Ramos R, Delgado O, Claudia Talavera C, Álvarez M  
Centro Nacional de Biopreparados, BioCen  
Email: ramos@biocen.cu

**Introducción:** Debido a la pandemia ocasionada por la COVID-19, nuestro país desarrolló varios candidatos vacunales que han permitido inmunizar a las personas y de esta manera minimizar el riesgo de contagio y la criticidad de la enfermedad; tal es el caso de las vacunas Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus. El Centro Nacional de Biopreparados, produce en sus instalaciones las dosis de vacunas que apoyan a la vacunación masiva de la población cubana. El objetivo de este trabajo es evidenciar la metodología para la transferencia de la documentación de ambos candidatos vacunales, mostrar los resultados obtenidos a partir de dicha transferencia y su impacto en la obtención de la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF) y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. **Materiales y Métodos:** Se emplearon técnicas de trabajo en grupo con la participación de especialistas de las áreas involucradas. Se realizó la consulta y revisión de regulaciones vigentes y se aplicó la metodología de trabajo establecida en los Procedimientos Normalizativos Operacionales (PNO 01.761y PNO 01.051) que refieren los aspectos rectores para la transferencia de productos, así como la revisión, elaboración y modificación de los documentos del sistema. **Resultados y Discusión:** Se revisaron, rediseñaron y aprobaron documentos ya existentes, para no sobre documentar los mismos y se identificaron las temáticas que debían estar contenidas en nuevos documentos, sobre los requerimientos establecidos de buenas prácticas documentales: redacción legible, uniformidad de formatos, diseño funcional y trazabilidad. En total fueron aprobados: 74 procedimientos, 27, Registros de calidad 15 especificaciones, 22, Diagramas de Flujo 5, Expedientes Maestros 5; siendo estos identificados como los documentos rectores internos de mayor impacto durante la transferencia, los que en su conjunto sirvieron de soporte documental y técnico para llevar a cabo la producción de las vacunas, así como de evidencia documental y trazabilidad ante la auditoría del CECMED. **Conclusiones:** A partir de la metodología seguida se logró la transferencia, e implantación del soporte

documental para la producción de las vacunas, así como el otorgamiento de la LSOF, indispensable para producir y exportar dichos productos, demostrando la trazabilidad, la funcionalidad de la documentación y la consistencia de las operaciones.

## Validación de la Filtración Estéril del Producto Jusvinza

Suárez E, Hernández A, Talavera C, Álvarez M, Montes Y, González E, García B  
Centro Nacional de Biopreparados.  
Email: suarez@biocen.cu

**Introducción:** En la formulación del producto Jusvinza se realiza una filtración estéril para la solución de Péptidos y Sacarosa y otra para la solución de Acetato de Sodio, el objetivo de este trabajo es validar ambas filtraciones realizando el reto microbiológico de las mismas. **Materiales y Métodos:** Se evaluó la viabilidad del microorganismo reto, resultando viable en la solución de Péptido y Sacarosa y no viable en la solución de Acetato de Sodio. La cantidad de inóculo se determinó en función de la concentración del inóculo y el área de filtración. En el reto con solución de Péptidos y Sacarosa: se utilizó un tercio del volumen calculado, se mezcló a partes iguales con CTS a una concentración de 60 g/l, se realizaron 3 pases por el filtro y antes de cada pase se inoculó un tercio del inóculo requerido. Para el reto con solución de Acetato de Sodio: se filtró el volumen calculado, se enjuagó el filtro con igual volumen de Agua Peptonada a una concentración de 1 g/l y se verificó la remoción del producto midiendo el pH del filtrado. Se inoculó y filtró un volumen igual de CTS a una concentración de 30 g/l. En ambos estudios, se utilizó *Pseudomona Brevundimona Diminuta* como microorganismo reto a una concentración superior a  $10^7$  UFC/cm<sup>2</sup> de área de filtración. Se utilizaron filtros Sartobran P H4 de 0,2 µm con un área de filtración de 150 cm<sup>2</sup>, se realizaron 3 corridas con diferentes lotes de filtros y una corrida con filtro de 0,45 µm (control positivo). **Resultados y Discusión:** El producto filtrado se incubó a una temperatura de 30 a 35 °C durante 14 días, los frascos con el producto filtrado por el filtro de 0,2 µm no mostraron crecimiento microbiano, los frascos con el producto filtrado por el filtro de 0,45 µm sí mostraron crecimiento microbiano. La prueba de promoción de crecimiento y la identificación del microorganismo resultaron conformes. **Conclusión:** Se demostró que el filtro utilizado en la filtración estéril del producto Jusvinza es capaz de retener una concentración reto superior a  $10^7$  UFC/cm<sup>2</sup>, por lo que el sistema de filtración es capaz de producir un filtrado estéril.

## Calificación del desempeño de la máquina lavadora de viales de 4000 viales/hora

Díaz HD, Viera L, Hernández A, Suárez E, Sánchez A, Menos L  
Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque. Cuba.  
Email: haidee.diaz@biocen.cu

**Introducción:** La validación e implementación de procedimientos de limpieza de los contenedores del producto final constituye un requerimiento regulatorio en la industria Biofarmacéutica. El lavado de los viales se realiza mediante una máquina lavadora que utiliza agua para inyección (a 80°C) y aire comprimido filtrado, para remover partículas solubles e insolubles. En la operación de limpieza participan agentes líquidos y secos. El agente líquido que se utiliza es el agua para inyección filtrada, y el agente seco es el aire comprimido limpio filtrado por un filtro esterilizante de 0.2 µm. Estos agentes se combinan para garantizar en la última estación de limpieza la calidad deseada pasando a la etapa de esterilización y despirogenización con la calidad de limpieza óptima. El objetivo de este trabajo es verificar la calificación del desempeño de la lavadora de viales de 4000 viales/ hora. **Materiales y Métodos:** El estudio consistió en realizar los retos de eliminación de partículas solubles e insolubles en viales 6R, definidos como el peor caso teniendo en cuenta las variables analizadas y los formatos que son procesados en esta máquina, para ello se contaminan viales con partículas solubles de cloruro

de sodio e insolubles de carbón activado, los cuales son utilizados para retar el funcionamiento de la máquina. La efectividad de la limpieza se realizó mediante la determinación de los parámetros físico químicos, TOC y determinación de partículas. **Resultados y Discusión:** Se demostró que la máquina lavadora de viales opera de manera adecuada al comprobar que los suministros de agua para inyección y aire comprimido funcionan según los requerimientos necesarios, además el uso de los filtros utilizados para estos suministros se realiza según lo establecido en los procedimientos aprobados. La ausencia de iones cloruro y sodio, así como el número de partículas de carbón activado obtenidos después del lavado realizado a los viales contaminados demostró la capacidad de la lavadora para eliminar todo el material insoluble y soluble. Los resultados de PH, conductividad y TOC fueron conformes. **Conclusiones:** Quedó demostrado que el procedimiento de limpieza es adecuado y garantiza la efectividad de la operación y el desempeño de la máquina lavadora automática.

## **Impacto del manejo de productos no conformes y otros desechos, asociados a la fabricación de productos parenterales**

Hernández T, Lobaina T, Espinosa O, Quiñones O, Durand V, De Armas JB, Quintana N, González JA, Quintana IM

Centro Nacional de Biopreparados

Email: thernandez@biocen.cu

**Introducción:** El manejo de desechos generados por la industria biotecnológica es uno de los aspectos, tanto de la gestión ambiental como en el ámbito de las buenas prácticas de producción, que han ido ganando en importancia en los últimos años. Este trabajo que tiene como objetivo, establecer y evaluar las mejoras propuestas al proceso de manejo de productos no conformes y desechos asociados a la producción de productos parenterales. **Materiales y Métodos:** Se emplearon métodos entre los que se encuentran: bibliográfico documental, tormenta de ideas, criterio de expertos, entre otros. **Resultados y Discusión:** A partir del diagnóstico realizado, se implementaron cuatro nuevos procedimientos, uno de ellos específico para las plantas parenterales y tres generales. Por primera vez se elaboró el potencial de fondo metálico de estas áreas, lo que contribuyó al sobrecumplimiento del plan de entrega de desechos sólidos reciclables al cierre del 2021; incorporando también la venta de desechos a otros actores de la economía, con aporte a las utilidades de la empresa por este concepto. Se obtuvo la licencia ambiental para el manejo de desechos peligrosos, garantizando su cumplimiento con el mantenimiento integral a equipos fundamentales como trituradoras e incinerador. Se logró elevar el nivel de capacitación y concientización del personal del área. Otro resultado importante fue la disminución de inventarios de productos químicos caducos y desechos por reutilización interna, venta o donación a otras empresas. Los indicadores ambientales evaluados definen que, tanto el área como la empresa se encuentran en avance. **Conclusiones:** Las mejoras implementadas permitieron que el proceso de manejo de desechos, se realice de manera eficiente, aprovechando más los recursos disponibles y garantizando la seguridad de los trabajadores y del medio ambiente.

## **Metodología para la obtención de la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación en productos parenterales con Autorizo de Uso de Emergencia (AUE)**

González E, Espinosa O, Enrique A, Piedra I, Valiente D, Sánchez Y

Centro Nacional de Biopreparados

Email: elsa.gonzalez@biocen.cu

**Introducción:** El aviso emitido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con fecha 27 de abril de 2020, HSS/MT/COVID-19120-0006 y cito: "Utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias para autorizar el uso de emergencia de medicamentos en una pandemia", le sirvió de

orientación a las autoridades regulatorias cubanas para autorizar el uso de emergencia de medicamentos en tiempos de pandemia. Centros científicos en Cuba comenzaron a trabajar en varios candidatos vacunales, lográndose desarrollar dos vacunas como la SOBERANA®02 y SOBERANA® PLUS con y sin tiomersal. El objetivo de este trabajo es presentar la metodología con la actualidad regulatoria del nuevo Site Master File (SMF) de la SOBERANA®02 y SOBERANA®PLUS diseñado para obtener la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas (LSOF) y la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en productos con AUE, y de esta manera poder contar con vacunas con calidad, seguras y eficaces. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio de las regulaciones aplicables relacionados con nuevos productos en la etapa de I+D, y las de autorizo de uso de emergencia de medicamentos de uso humano para tiempos de Pandemia. **Resultados y Discusión:** La estructura del nuevo SMF tiene la peculiaridad de que las etapas de fabricación aunque se realicen en diferentes plantas, debe detallar todas las operaciones de fabricación desde su formulación hasta envasado final del producto, es decir, a diferencia de otros expedientes, abarca todas las plantas productivas al mismo tiempo. En paralelo, se preparó la información para el Expediente de AUE de dichas vacunas, de conjunto con el Instituto Finlay de Vacunas, lo que garantizó poder contar con productos que beneficiaran a los pacientes con la mayor inmediatez posible. **Conclusiones:** Se logró contar con el AUE de manera rápida y controlada a partir de requisitos específicos, lo que permitió proteger a nuestra población de la pandemia en un mínimo de tiempo. Asimismo, se logró la obtención de la LSOF y la certificación de BPF de las vacunas, con resultados satisfactorios.

## Validación de los sistemas de apoyo crítico de la Planta de Productos Parenterales 3

Machado J, Romero E, Castañeda JJ, Viera L, Díaz HD  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: [jesus.machado@biocen.cu](mailto:jesus.machado@biocen.cu)

**Introducción:** Los sistemas de apoyo crítico forman parte estructural dentro de la industria farmacéutica, los diferentes procesos hacen uso de estos y su calidad se hace extensiva a las unidades productivas. Por ello fueron instalados durante el 2012 en la Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3) de BioCen sistemas de apoyo crítico capaces de generar agua para inyección (API) y vapor puro (VP) que cumplan con las especificaciones establecidas en la Farmacopea USP vigente. El objetivo de este trabajo es evaluar el comportamiento de estos sistemas de tal manera que se establezca una evidencia documentada de que los mismos sean capaces de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas, con vistas a revisar su estado de validado. **Materiales y Métodos:** Para el estudio se empleó la base de datos de los ensayos físico-químicos, microbiológicos y de endotoxinas emitidos por el Laboratorio de Sistemas Críticos. Se realizó un análisis estadístico utilizando el software STATGRAPHICS Centurion XV Versión 15.2.05 para estimar la capacidad de proceso para cada uno de los parámetros y el Software Microsoft Excel para la obtención de gráficos de control. **Resultados y Discusión:** Todos los resultados de TOC, conductividad, CTAM y LAL dieron conformes de acuerdo a las especificaciones. La comparación del comportamiento de todos estos parámetros de calidad en el 2021 y los correspondientes al año anterior demuestran que no presentaron diferencias significativas, lo cual evidencia su estabilidad de operación. El análisis de capacidad de proceso demuestra que estos sistemas son capaces de cumplir con los requisitos de calidad a corto y largo plazo. La calibración de la instrumentación crítica y el mantenimiento planificado se llevó a cabo según el cronograma planificado. **Conclusiones:** Se demostró que ambos sistemas de apoyo crítico de la Planta de Productos Parenterales 3 cumplen con las especificaciones de usuario y las normas internacionales para este tipo de procesos, por lo que los sistemas de API y VP permiten la generación de estos suministros de forma consistente.

## Implementación de medidas de Ciberseguridad para respaldar el cumplimiento requisitos de Integridad de Datos en procesos automatizados de BioCen

Blanco AC, Castro R, Isla Y, Famada AO, Chávez R, Guerra E, Mauri L  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: alicia@biocen.cu

**Introducción:** BioCen cuenta con procesos de producción y control de la calidad de productos Biofarmacéuticos, con diferentes niveles de automatización. Las regulaciones vigentes exigen el cumplimiento de la trazabilidad de los datos primarios obtenidos como forma de gestionar la fiabilidad de los procesos; implementando estrategias útiles, viables y eficaces, para gestionar los riesgos relacionados con el aseguramiento de su integridad. Con este trabajo exponemos un conjunto de medidas de ciberseguridad implementadas en la red y los ordenadores vinculados a procesos para el cumplimiento de ALCOA+. **Materiales y Métodos:** Arquitectura de la red de proceso, basada en la norma IEC 62443 (evolución de la ISA99), que aplica la estrategia de defensa en profundidad y segmentación por zonas de seguridad; que permite recopilar y resguardar los datos originales registrados en el momento que se desarrolla cada etapa. Implementación de directivas de seguridad locales, permisos restringidos a los operarios, bloqueo del acceso a dispositivos de almacenamiento externo e instalación de antivirus en los ordenadores, que evidencia la fiabilidad de los datos procesados. Configuración de perfiles de usuarios personales, con diferentes niveles de acceso; contraseñas seguras con renovación periódica y autenticación de los informes finales mediante el uso firma digital certificada, para lograr registros atribuibles y contemporáneos. Empleo del servidor histórico para la disponibilidad, salvaguarda y trazabilidad de los datos recopilados, durante todo su ciclo de vida. **Resultados y Discusión:** Muchas de estas medidas han sido implementadas en los procesos de: supervisión y control de PPP II y III; Liofilización, Fermentación de Ingredientes Activos y Control de la Calidad. Logrando disminuir los riesgos de pérdida o corrupción de información y accesos no autorizados. Actualmente nos encontramos culminando la segmentación de la red de procesos y el despliegue de las firmas digitales. **Conclusiones:** Las medidas implementadas permiten proteger los datos en cada etapa del proceso y el acceso a ellos, desde el registro inicial hasta el informe final; lo que crea las bases para el cumplimiento de ALCOA+.

## Gestión del riesgo para el tratamiento de las no conformidades identificadas en las auditorías a los procesos asépticos

Valiente D, Sánchez Y, Piedra I, Martínez M, González E, Espinosa O  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: denise.valiente@biocen.cu

**Introducción:** Durante todo el proceso de fabricación de los productos parenterales se pueden presentar eventos indeseables, desviaciones o no conformidades que pudieran ocasionar efectos adversos sobre la identidad, fortaleza, calidad o potencia, características muy relacionadas con la seguridad y eficacia del producto. La adecuada gestión de las no conformidades permite que cada una sea debidamente registrada, tramitada y eliminada o al menos mitigada. Por ello nos propusimos como objetivo de este trabajo, demostrar que la Gestión del riesgo para el tratamiento de las no conformidades (NC) identificadas en las auditorías a los procesos asépticos, constituye una herramienta muy útil para el mantenimiento de la mejora continua. **Materiales y Métodos:** Se emplearon como materiales de consulta expedientes de auditorías, guías, normas, regulaciones aplicables y técnicas como Análisis de Tareas, Listas de chequeo, consulta con expertos de las actividades analizadas y los ejercicios de tormentas de ideas en grupos de trabajo. **Resultados y Discusión:** Con este trabajo se mejora el método utilizado para la gestión de las no conformidades, permitiendo la reducción de las mismas y garantizando el cumplimiento con las regulaciones afines.

En el período evaluado 2019-2021, se tuvieron en cuenta los resultados de las auditorías realizadas por el CECMED en las Plantas de Parenterales a los productos involucrados en el tratamiento de la COVID-19, logrando una disminución de un 46% de las no conformidades, debido a que la investigación de las causas basada en una evaluación de riesgos, define los escenarios oportunos sobre los cuales hay que enfocar los esfuerzos, para tomar las acciones necesarias, así como, ejecutar el seguimiento a su cumplimiento y verificación de la eficacia. Por otra parte, la metodología empleada basada en AMFE, constituye una mejora al sistema de gestión que impacta directamente en la eficacia de los procesos. **Conclusiones:** Se logró implementar la Gestión de Riesgos para la solución de las no conformidades identificadas en las auditorías de calidad durante el procesamiento aséptico, y con la implementación de las acciones oportunas se logró disminuir las recurrencias en los señalamientos realizados.

## **Metodología para la concepción de nuevos precios de los servicios de producciones asépticas en BioCen con destino a la exportación**

Rodríguez L, Díaz H, Hernández S, Mieres N, López Y, Sánchez L

Centro Nacional de Biopreparados

Email: lesly@biocen.cu

**Introducción:** El Centro Nacional de Biopreparados ofrece capacidades productivas para el procesamiento aséptico de parenterales de bajo volumen en modalidad de producciones por contrato a empresas de BioCubaFarma, con el objetivo de consolidarse como su salida productiva. Para ello, planifica, gestiona y financia la compra de insumos, reactivos, materiales usados en los servicios de producción. De vital importancia ha resultado mantener los estándares regulatorios en las áreas productivas confirmados por los resultados de auditorías, para dar fortaleza a su gestión comercial; esta última, consolidada a lo largo de años y evidenciada con el sostenido crecimiento de los valores de ventas. A partir de la nueva estrategia del sector empresarial y de la necesidad de lograr autonomía financiera se profundizó en el análisis de dichos servicios para determinar nuevos precios de ventas que permitan la recuperación de los costos y la liquidez necesaria para asegurar la continuidad de las producciones. **Materiales y Métodos:** se utilizaron las fichas de costo de las etapas productivas y los planes de producción de cada cliente. Los análisis se realizaron partiendo del método del costo total más el beneficio deseado y el método basado en precios por acuerdo. **Resultados y Discusión:** se propone la metodología para determinar los precios mínimos de nuevo tipo de los servicios de producciones asépticas basados en el valor. La utilización de la fórmula propuesta permite obtener un porcentaje en MLC de las divisas generadas por los clientes con sus exportaciones como expresión del valor agregado que aportan el uso de las instalaciones, capacitación del personal y el “saber hacer” que tributamos como intangible, a producciones exportables de terceros tales como Heberprot-P, Leukocim y Vamengoc y asegura recobrar los gastos en divisas en que se incurre como resultado de la importación de insumos y gastables. **Conclusiones:** la implementación de los nuevos precios de servicios de producciones asépticas garantiza el ingreso de valores con respaldo de liquidez a la cuenta propia lo que permite acortar los ciclos de reaprovisionamiento y tener mayor autonomía en el manejo de recursos financieros, se fortalece BioCen como empresa de Alta Tecnología consolidando encadenamientos productivos y alianzas estratégicas.

## Impacto de la Liberación de Lotes en la salida de los productos estériles utilizados en el enfrentamiento a la COVID-19

Cabrera C, Espinosa O, Medina M, Barrios E, Alfonso M, Fleitas Y, Martínez M, Díaz Y, Enriquez L  
Centro Nacional de Biopreparados.

Email: cristy@biocen.cu

**Introducción:** Los productos estériles se fabrican siguiendo estrictos estándares de calidad y su procesamiento debe garantizar que mantengan las características o requisitos de calidad descritos desde la etapa de diseño de estos productos, por lo que el proceso de liberación de lotes es de vital importancia para el aseguramiento de las operaciones realizadas. Por la inmediatez con que se debía realizar la entrega al Sistema Nacional de Salud durante toda esta etapa de la pandemia de la COVID-19 se hizo necesario realizar mejoras y optimizar actividades, se manera que se lograra la liberación de los lotes con la calidad requerida y en el menor tiempo posible, por lo que el objetivo de este trabajo es describir la metodología que se implementó para certificar en un tiempo óptimo el aseguramiento del proceso de Liberación de Lotes para los productos usados en el enfrentamiento a la COVID-19.

**Materiales y Métodos:** Expedientes de lotes, metodología establecida en el PNO 01.371 "Procedimiento general para la Liberación de Lotes en BioCen" y PNO 01.223 "Liberación de Materias primas y Material de envase". **Resultado y Discusión:** Las modificaciones en el proceso lograron estandarizar las actividades, identificar las demoras asociadas al proceso y la toma de acciones como la inmediatez de la revisión de los registros maestros en línea con el proceso productivo, reducir el proceso de liberación de 6 a 4 horas, teniendo en cuenta la relación: hora de entrada del expediente a liberación de lotes/ hora de terminación del proceso de liberación; alcanzando un índice de eficacia de 4,90. Se liberaron en el año 2021, 229 lotes (Interferón líquido 3M, Jusvinza, Biomodulina T, Medio de transporte para Virus y los candidatos vacunales de Soberanas), entre otros, siendo estos mencionados los de mayor impacto durante la pandemia. Bajo estas condiciones se han recibido auditorias por parte la Autoridad Reguladora (CECMED), no señalándose ninguna No Conformidad relacionada con el proceso de liberación de lotes. **Conclusiones:** Se modificó el tiempo de Liberación de Lotes reduciéndose la entrega de los productos al sistema de salud cubano con la calidad requerida. Los resultados obtenidos sirven de referencia para optimizar el tiempo de liberación de otros productos y alcanzar nuevos objetivos dentro de este proceso.

## Mejoras al procesamiento aséptico de productos parenterales usando como herramienta la Revisión Periódica de la Calidad del Producto (RPCP)

Medina M, Espinosa O, Cabrera C, Márquez D, Alfonso M, Barrios E, Fleitas Y, Martínez M, Díaz Y, Hernández E, Enriquez L.

Centro Nacional de Biopreparados. Carretera

Email: marelys.medina@biocen.cu

**Introducción:** La Revisión Periódica de la Calidad del Producto (RPCP) más que un requerimiento regulatorio para la mayoría de los mercados de la industria farmacéutica, es una revisión que le permite a la empresa conocer la consistencia de sus productos y procesos. Es considerada una herramienta muy importante en la fabricación de productos estériles para evaluar los estándares de calidad para cada producto. La RPCP identifica, a través de las diferentes herramientas de análisis, aquellos procesos donde se requiera tomar acciones correctivas y es fuente de mejora continua en el ciclo de vida de la empresa. **Materiales y Métodos:** Se cuenta con los reportes de RPCP, según los elementos que exige la Regulación 16:2012 del CECMED, el PNO 01.655 "Revisión Periódica de la Calidad del Producto", y otras referencias internacionales. **Resultados y Discusión:** Se evaluaron los resultados de tres años de producción para diferentes productos seleccionados, se aplicaron diferentes técnicas para su procesamiento estadístico, así como herramientas de mejora continua, lo que permitió identificar procesos y productos cuya consistencia evidencia la necesidad de cambios en los

equipamientos, en las materias primas y/o materiales de envases empleados, en las validaciones de procesos y sus controles, en las especificaciones, la necesidad de inversiones, etc.; y para ello se han tomado acciones correctoras, correctivas y preventivas que ayuden a mitigar o eliminar tendencias y comportamientos no deseados en los procesos de manufactura y en los requerimientos de calidad de algunos productos. **Conclusiones:** La ejecución de las RPCP en BioCen se considera una herramienta eficaz para la toma de decisiones por la alta dirección, elevar la productividad de la empresa, la calidad de sus producciones y servicios, así como la elevación de la satisfacción de sus clientes.

## Implementación de un procedimiento para la calibración de sensores de nivel por radar

López MA, Bello JE, Martínez A, Martínez Y  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: miguel.lopez@biocen.cu

**Introducción:** La medición de nivel en los fermentadores aporta información importante sobre el estado de funcionamiento del sistema. La calibración de estos sensores es de gran importancia para garantizar la realización de mediciones confiables. Estos instrumentos no tienen trazabilidad nacional porque el Servicio Nacional de Metrología no cubre esta magnitud. El envío de estos instrumentos al extranjero lleva aparejado un gasto monetario importante, así como un tiempo fuera de servicio que no puede ser asumido. **Objetivos:** Desarrollar y poner a punto un procedimiento para la calibración de los sensores de nivel por radar, determinar los errores de medición de los sensores, estimar incertidumbre y determinar su estado. **Materiales y Métodos:** El método empleado fue medición directa. Se comparó la lectura mostrada por los sensores contra un medidor de longitud calibrado. Se comparó el error máximo permisible del instrumento, con el error obtenido y la incertidumbre. Todos los instrumentos estaban dentro de los límites permisibles. **Resultado y Discusión:** Los resultados obtenidos se plasmaron tabulados en un informe. Utilizando este procedimiento se calibraron los 3 sensores de nivel por radar de los fermentadores. **Conclusiones:** La instalación y el procedimiento desarrollados permiten determinar los errores de medición de los sensores, la incertidumbre evaluada durante la realización de las calibraciones se encuentra dentro de los límites, todos los instrumentos de medición de nivel realizan mediciones dentro de los límites permisibles para el modelo de instrumento.

## Mejora continua del Sistema Documental para asegurar la calidad de las producciones parenterales

Turcaz E, Cuevas A, Quintana IM, Duarte H, Contreras Y, Pérez S, Afonso E, García DH, Sánchez M, Ramos R.  
Centro Nacional de Biopreparados  
**Email:** evoidia.turcaz@biocen.cu

**Introducción:** El Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) de BioCen está basado en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Normas ISO, el Sistema de Gestión de una empresa necesita implementar acciones que permitan su mejora continua, por lo que el presente trabajo tiene como objetivo: Implementar acciones de mejora al Sistema Documental para asegurar la calidad de las producciones parenterales. **Materiales y Métodos:** Para la ejecución del trabajo consultamos documentos y experiencias de otras empresas, quejas de los clientes y resultados de las auditorías. **Resultados y Discusión:** Se realizaron modificaciones al sistema basadas en las oportunidades de mejora, permitiendo el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD) en las producciones parenterales: Se estableció que las modificaciones de cambio del formato, logo, Director general y cambio de Estructura Organizativa se realicen mediante la emisión de una carta, eliminando el llenado de un registro y el tiempo de circulación del mismo, en caso de los AC se

incorpora al AC 1811 del PNO, permitiendo modificar en tiempo real los registros, eliminando la no conformidad señalada por las auditorías, relacionada con la aprobación de estos; se incorporó la responsabilidad del Técnico de ESP de la recepción de las ESP y la revisión de solicitudes de compra, permitiendo que la Especialista disponga de mayor tiempo para la revisión y aprobación de ESP, abreviando el período para ponerlas en vigencia; se amplió la cantidad de documentos que se distribuyen de forma electrónica, las ESP solo se distribuyen en papel a Inspección de la calidad, al resto de las áreas se les realiza la distribución de forma electrónica, proporcionando que el documento esté de forma inmediata en el puesto de trabajo. **Conclusiones:** Se logra la mejora del sistema dando cumplimiento a lo establecido por las BPD y recomendaciones de auditorías, los documentos están disponibles en menor tiempo en las áreas de producciones parenterales, además un considerable ahorro de recursos (humano, papel, impresora y fotocopidora). Todo esto conlleva al aseguramiento de la calidad de nuestras producciones parenterales.

## **Impacto de la metodología para el manejo de mermas y repruebas derivadas de los procesos de fabricación de productos parenterales, en el proceso de destrucción**

Rodríguez EM, Ruiz Y, Espinosa O, Arbelo G, Carús M, Hernández DR, Borreo C, Pérez H, Hormía D, Hernández T, Silva Q, Díaz L, Oramas Y, Álvarez G, Lozada Y  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: eugenia.rdguez@biocen.cu

**Introducción:** Un proceso es un conjunto de actividades o eventos (coordinados u organizados) que se realizan bajo ciertas circunstancias en un determinado lapso de tiempo. En nuestro centro un proceso coordinado es la producción de medicamentos, el cual posee varias etapas, entre las que podemos mencionar: preparación de materiales, formulación, llenado aséptico, revisión, envase, ensayos que se realizan en los laboratorios de control de la calidad y la comercialización. Como resultado final, además del lote comercializable, en determinadas etapas se obtienen mermas (pérdida de la utilidad física del producto) de los procesos, ya sean sobrantes, unidades defectuosas, por incumplimientos con determinados requisitos de calidad del producto, o debido a que son desechos de pruebas o ensayos. **Materiales y Métodos:** se utilizaron herramientas como: Tormentas de ideas, análisis de flujo de materiales y búsquedas bibliográficas. **Resultados y Discusión:** A través de un análisis previo con todo el personal involucrado de las diferentes etapas del proceso productivo (llenado, revisión, envase, ensayos que se realizan en los laboratorios de control de la calidad y comercialización), se logró elaborar un procedimiento de trabajo para mejorar y documentar el mecanismo a seguir con el manejo de las mermas, creándose los registros para obtener una trazabilidad del producto y realizándose supervisiones por parte del personal de inspección y otros personales designados durante todo el manejo de estas mermas hasta su destrucción final. **Conclusiones:** Por primera vez se realiza la introducción de este nuevo procedimiento, se logra un mejor control y seguimiento del proceso hasta la destrucción final de las mermas, de forma tal que sea verificable y con una completa trazabilidad en sus diferentes etapas.

## **Introducción de las vacunas Soberana®01, Soberana®02 y Soberana®Plus en el proceso de Inspección Visual de BioCen**

Frontera D, Hormia D, Enrique P, Fleitas Y, Viera Y, Sierra L, Barrero Y, González Y.  
Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba  
Email: daimara.frontela@biocen.cu

**Introducción:** La batalla contra la pandemia que azota al mundo, ya lleva casi dos años en nuestro país y nuestras empresas no han dudado ni un segundo en dar el paso al frente y lanzarse a la lucha,

en superar todas las adversidades que se nos plantean y en salir victoriosos de cada problema. El Centro Nacional de Biopreparados no se ha quedado atrás ante el llamado de nuestro gobierno; y ha trabajado en conjunto con el Instituto Finlay de Vacunas y el Centro de Inmunología Molecular (CIM); en el proceso productivo de las vacunas Soberanas con resultados muy relevantes hasta el momento. La Planta de Inspección Visual y Envase participa activamente en la producción de estas vacunas, llevando hasta las fases finales del proceso las unidades físicas que cuenten con la calidad requerida según las BPF. El objetivo principal del trabajo es describir el proceso de inspección visual de las vacunas Soberanas a través de la máquina de inspección automática Brevetti y las ventajas de su utilización al proceso productivo. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron los siguientes materiales: vial 2R, sello de aluminio y plástico flip top verde, carmelita, rojo y azul 13mm, tapón clorobutilo de 13mm, cajuelas plásticas y gasa. Se emplea como método el Protocolo para Validación del proceso PRO01.01.027.3, 4. **Resultados y Discusión:** Se procesaron hasta el momento 56 lotes de las vacunas Soberana<sup>®</sup>01, Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus en la máquina Brevetti, para un total de 170308 viales inspeccionados alcanzando un rendimiento promedio por encima del 95 %. **Conclusiones:** Se parametrizó la máquina para la inspección automática de las vacunas Soberanas, demostrando la eficiencia del equipo, lo que permitió entregar al Sistema de Salud Nacional las unidades físicas necesarias en la lucha contra la Covid-19 con la calidad requerida.

## Acondicionamiento final de las vacunas Soberana<sup>®</sup>01, Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus en la Planta de Inspección Visual y Envase

Balbosa R, Hormía D, Frontela D, Viera Y, Oramas Y, Camellón I, Oramas J, López B, Mejías E, Caro Y, Encinoza M, Mena M.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: reinier.balbosa@biocen.cu

**Introducción:** Cuba tiene gran experiencia en el desarrollo y fabricación de vacunas y esto se ha demostrado con la creación de las nuevas vacunas que se utilizan en el programa de inmunización contra la Covid-19 en nuestro país. La Industria Biofarmacéutica nacional ha sabido dar respuesta ante esta pandemia que azota el mundo y el Centro Nacional de Biopreparados como parte de este grupo no se ha quedado atrás; y ha trabajado en conjunto con el Instituto Finlay de Vacunas y el Centro de Inmunología Molecular (CIM); en el proceso productivo de las vacunas Soberanas con resultados muy relevantes hasta el momento debido a que poseemos las capacidades productivas y el equipamiento necesario para asumir la producción a gran escala, coordinada e integral de estos productos cumpliendo siempre con las Buenas Prácticas de Fabricación. El objetivo del presente trabajo es describir el proceso de acondicionamiento final de las vacunas Soberanas. **Materiales y Métodos:** Los materiales utilizados son: vial 2R y 6R, sello de aluminio y plástico flip top verde, carmelita, rojo y azul 13mm y 20mm, tapón clorobutilo de 13mm y 20mm, cajuelas plásticas y gasa. El método empleado es PNO 05C.012 "Estuchado Manual", PNO 05C.021 "Etiquetado Semiautomático" y PNO 05C.038 "Rotulado de Estuches con rayo láser". **Resultados y Discusión:** Se han envasado hasta el momento 166 lotes de las vacunas Soberana<sup>®</sup>01, Soberana<sup>®</sup>02 y Soberana<sup>®</sup>Plus que representan un total de 15 568 288 dosis, con un rendimiento superior al 99% demostrando la eficiencia y consistencia del proceso de envase. **Conclusiones:** Se logró entregar al Sistema de Salud Nacional en tiempo y con la calidad requerida las vacunas Soberanas, lo que permitió la inmunización del pueblo cubano contra la Covid-19, especialmente nuestros niños.

## Aseguramiento productivo con el uso de la máquina Estuchadora Automática Dividella en tiempos de Covid-19

Viera Y, Hormía D, Frontela D, Balbosa R, Oramas Y, Caro Y, Rodríguez O, Mena M.  
Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba  
Email: yanelys.viera@biocen.cu

**Introducción:** El mundo ya ha enfrentado por más de 2 años la pandemia de Covid-19, tanto la emergencia sanitaria como la crisis económica mundial que ha generado, ha puesto de manifiesto las desigualdades y fragilidades entre países y dentro de ellos, sin embargo, Cuba a pesar de ser un país fuertemente bloqueado ha logrado garantizar una respuesta eficaz y con equidad en el enfrentamiento a la pandemia, específicamente los centros científicos de nuestro país, el Centro Nacional de Biopreparados como parte de este grupo de las Industrias Biotecnológicas no se ha quedado atrás y en conjunto con el Instituto Finlay de Vacunas, el Centro de Ingeniería Biotecnológica y el Centro de Inmunología Molecular (CIM) ha participado activamente en el proceso de fabricación de los medicamentos que forman parte del cuadro básico de atención a la Covid -19. El objetivo del trabajo es evaluar el desempeño de la máquina Estuchadora Múltiple Dividella de acuerdo a las BPF para producto terminado. **Materiales y Métodos:** Los materiales utilizados son: vial 2R, sello de aluminio y plástico flip top azul y tapón clorobutilo de 13mm, cajuelas plásticas y gasa. Se emplea como método el PNO 05C.004 Estuchado automático en estuches múltiples y PNO 05C.038 "Rotulado de Estuches con rayo láser". **Resultados y Discusión:** Durante esta etapa de pandemia la máquina ha procesado 3 813 576 unidades de Heberon Líquido 3M, 137 836 unidades de Heberon Liofilizado, 505 099 unidades de Factor de Transferencia y 169 203 unidades de HeberFeron, lo que ha contribuido al combate de la pandemia en nuestro país con nuestros propios esfuerzos. **Conclusiones:** Sin duda alguna la explotación de las capacidades de la máquina estuchadora múltiple ha respondido a las necesidades inmediatas, asegurando la entrega de medicamentos al Sistema de salud con la calidad requerida y en el menor tiempo.

## Análisis de brechas regulatorias en las plantas de procesamiento aséptico de BioCen

Sánchez Y, Espinosa O, Piedra I, Seuret N, Valiente D  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: yohanet.sanchez@biocen.cu

**Introducción:** La calidad de los productos farmacéuticos se logra durante el proceso de fabricación a través del cumplimiento de las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), como las emitidas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas regulaciones de BPF permiten a los productores orientarse sobre los puntos claves y críticos a tener en cuenta en todas las etapas de fabricación de un producto biológico, bajo estrictas normas de procesamiento aséptico, que minimicen los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y pirógenos. El trabajo realizado tuvo como objetivo determinar en qué medida las producciones parenterales de la entidad cumplen con las exigencias relacionadas en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Biológicos vigentes en Cuba (2020), los requisitos comunes con los Reportes Técnicos 961, 996 y 999 de la OMS y su nivel de implementación. **Materiales y Métodos:** A partir de la metodología referenciada en el PNO 01.742 de análisis de brechas, se hizo un análisis exhaustivo del Anexo 10 de Productos Biológicos, así como, de las pautas establecidas por la OMS (estériles y biológicos). Para cada requisito se identificó la existencia o no de brechas y se elaboró un plan de acción. **Resultados y Discusión:** La regulación nacional examinada define obligaciones comunes relacionadas en los Reportes Técnicos 961, 996 y 999, como el análisis continuo de las tendencias, la calificación de sistemas desechables, el monitoreo y clasificación ambiental, la documentación adicional para los materiales de partida y el procedimiento

de cambio de campaña validado. Los apartados de producción, instalaciones y equipos, personal y materiales de partida son los que en mayor porcentaje suponen acciones a implementar. **Conclusiones:** Como resultado, se pudo corroborar que, las regulaciones analizadas poseen requisitos comunes y se ha trabajado en la implementación de las acciones para erradicar las brechas identificadas. Como principal aporte se ofrece un análisis del estatus regulatorio, que ha permitido minimizar las no conformidades en las Inspecciones Estatales de BPF, la obtención de las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y certificaciones de BPF solicitadas.

## **Calibración de los sensores de temperatura del sistema STERIDOSE por el método de comparación directa**

López MA, Bello JE, Martínez A, Martínez Y  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: miguel.lopez@biocen.cu

**Introducción:** El aseguramiento metrológico en la industria biofarmacéutica reviste gran importancia por la naturaleza de las producciones implicadas. Unido a esto el marco regulatorio vigente exige un riguroso control sobre los instrumentos de medición. La medición de temperatura en el sistema Steridose de la Planta de Productos Parenterales 2 aporta información importante sobre el estado de funcionamiento del sistema. Para que estas mediciones sean confiables los sensores deben estar calibrados. Estos sensores eran calibrados en una parte de su rango de operación por el método de comparación indirecta o simulación. Este método si bien es válido y reconocido internacionalmente aporta un componente de incertidumbre elevado. El método de comparación directa es más adecuado a este tipo de mediciones, pero para esto se requieren medios técnicos y accesorios especializados. El objetivo de este trabajo fue: Implementar el método de comparación directa para los sensores de temperatura de Steridose, determinar los errores de los mismos y estimar la incertidumbre de medición, en concordancia con las nuevas regulaciones. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron dos baños de calibración de pozo seco, con accesorios especiales para este tipo de sensor. El método empleado fue el de comparación directa contra un patrón. Se procedió de acuerdo a las nuevas recomendaciones internacionales en materia de Metrología. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos se plasmaron tabulados en un informe y se compararon con los obtenidos por el método de simulación, encontrándose mejoras en los resultados obtenidos. La implementación del método fue evaluada por especialistas de los laboratorios acreditados Mycron. **Conclusiones:** Se demostró que la calibración de los sensores de temperatura utilizados en Steridose pueden ser calibrados por el nuevo método implementado, que la incertidumbre obtenida en la calibración es menor que por el método anterior y que los instrumentos realizan sus mediciones de manera confiable.

## **Implementación de la Herramienta Informática PRTG Network Monitor, para la supervisión de la red de BioCen**

Famada AO, Mauri L, Blanco AC, Isla Y, Pérez A  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: fams@biocen.cu

**Introducción:** Para implementar mecanismos de seguridad, que garanticen la protección de los recursos y servicios informáticos que brinda la red de BioCen, se instala la herramienta PRTG Network Monitor; que muestra el estado de los servicios que se ejecutan, supervisando su carga y disponibilidad, y emitiendo avisos oportunos ante la detección de anomalías o eventos de ciberseguridad. **Materiales y Métodos:** Herramienta PRTG Network Monitor que monitorea 2 subredes: la de Gestión Empresarial y la de Procesos Productivos; con tres niveles de acceso: administrador, operador y de consulta. Configuración y despliegue de sensores que tributan a un

servidor para obtener los datos proporcionados por: servidores, servicios, equipamiento de red, equipos y dispositivos de procesos, entre otros. Diseño de métricas y sensores para diferentes equipos de proceso y el servidor que los gestiona, para controlar aspectos como: espacio libre en disco duro, memoria disponible, conectividad, entre otros aspectos de fácil lectura. La red de Procesos se preparó con dos grupos y más de 800 sensores. **Resultados y Discusión:** Se puede consultar cualquier parámetro deseado de un sistema o dispositivo, se generan alertas, al personal que los gestiona, cuando se exceden los previamente establecidos, vía móvil o correo electrónico. Facilita la toma de decisiones, el historial que guarda el sistema aporta trazabilidad e integridad. Presenta una forma legible, los sensores y métricas utilizadas están en función de las necesidades. Los datos se actualizan constantemente y se encuentran disponibles según el nivel de acceso. Monitorea el estado de los servicios, supervisa su carga y disponibilidad, detecta eventos de ciberseguridad; garantiza las funcionalidades de: gestión de fallos, gestión de rendimientos y prestaciones, gestión de seguridad. **Conclusiones:** Se extendió el uso del PRTG Network Monitor a todos los activos de la red, equipos y dispositivos de procesos de producción y control de acceso. Con más de 3 años de implementación y ejecución, cumple lo establecido en las normativas nacionales vigentes. Mantiene informado de cualquier anomalía y crea las bases para el cumplimiento de ALCOA+, al prevenir interrupciones que pongan en riesgo la integridad y disponibilidad de la información que se genera en los procesos.

## **Aumento del estándar regulatorio del Ingrediente Farmacéutico Activo de Biomodulina T (BMT), a partir de modificaciones al proceso de fabricación**

Odelin M, Perea Y, González GO, Seuret N, Losada S, Pérez H, Talavera C, Pino Y, Benítez M  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: odelin@biocen.cu

**Introducción:** El proceso de producción del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de Biomodulina T, consiste en una Extracción, Semipurificación, Ultrafiltración y por último la Filtración Esterilizante. La producción del IFA cuenta con la Licencia de Producción del Centro Estatal de Control de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED) otorgada en el año 2008, no así el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), un requisito fundamental para registrar medicamentos en otros países. El objetivo general fue establecer mejoras al proceso del IFA y transferir las operaciones de Formulación y Filtración Esterilizante hacia la Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3), que permitan obtener los certificados BPF. **Materiales y Métodos:** Se realizó un proceso de cambio mayor CC014-20 según lo establecido en el PNO01.320 "Gestión de cambio", trazándose un plan de tareas que permitió establecer las mejoras del proceso, se tuvo en cuenta para la evaluación del cambio la fabricación de tres lotes consecutivos que cumplieran los requisitos de calidad. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico MINITAB 17. **Resultado y Discusión:** Se eliminó la centrifugación inicial de la Semipurificación ya que al finalizar la etapa anterior se termina con una centrifugación con iguales flujo y gravedades, se introdujo como parte de la filtración clarificante un cartucho 0,2  $\mu\text{m}$  con el objetivo de proteger el casete de ultrafiltración de 20 KDa, se incrementaron requisitos de Calidad, Límite microbiano y LAL, se estableció el control de proceso el ensayo de concentración de proteínas después de cada centrifugación. Se determinó culminar el IFA en el paso de ultrafiltración por 20 kDa ya que el tamaño del poro es menor que 0,2  $\mu\text{m}$ , se transfirieron las operaciones de Formulación y Filtración Esterilizante para PPP3, se realizó un estudio de estabilidad por un tiempo de seis meses. **Conclusión:** Se establecieron mejoras al proceso del IFA que permitió elevar la calidad. Se transfirieron las operaciones de Formulación y Filtración Esterilizante hacia PPP3, se evaluó el cambio por el CECMED con tres lotes consecutivo, cumpliendo los requisitos de calidad establecidos y se obtuvo el certificado de BPF para el IFA y el Producto Final.

## Aplicación del Procesamiento Aséptico para el Llenado de Medios de Transporte para Virus en tubos plásticos

Pita A, Varela A, Santos M, Falcón M, Correa D, Espronceda AM  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: anniet.pita@biocen.cu

**Introducción:** Ante la epidemia del virus SARS-CoV-2, el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) estableció la producción a gran escala de Medios destinados a la recolección y transporte de muestras clínicas sospechosas de contener el virus, como parte de la estrategia trazada por la OSDE BioCubaFarma para el enfrentamiento a la enfermedad. El Medio de Transporte para Virus (BTV) y el Medio de Transporte Universal (BTU) posibilitan la adecuada preservación de las muestras desde el momento de su recolección hasta su procesamiento por rt-PCR en los distintos laboratorios del país. El centro mantiene la fabricación de estos novedosos productos, que usan como envase alternativo el tubo plástico con tapa de rosca, a partir de contar con el formato estándar en el que se comercializan. En este trabajo se exponen los resultados obtenidos de lotes experimentales, para la nueva presentación, en las etapas de llenado aséptico y revisión visual efectuadas en la Planta de Medios de Cultivo y Trofin. **Materiales y Métodos:** La operación de llenado aséptico se realizó bajo flujo laminar grado A, utilizando el dispensador automático modelo ISMATEC MCP STANDARD cumpliéndose los procedimientos de operación y las BPF para Diagnosticadores. Se realizaron los ensayos químicos y microbiológicos, a partir de técnicas validadas para cada producto. **Resultados y Discusión:** Se efectuaron los llenados a escala piloto de tres lotes consecutivos de BTV y dos lotes de BTU. Dentro de los resultados adquiridos se destacan el rendimiento promedio de los lotes de BTV con 92% y para BTU 93,5%. Estos valores alcanzados resultaron bajos ya que se destinaron una parte del volumen para realizar evaluaciones por Investigaciones. En la etapa de revisión visual los rendimientos promedios obtenidos de BTV y BTU resultaron ser 98% y 99% respectivamente. Todos los lotes cumplieron con los requisitos de calidad según los ensayos químicos y microbiológicos efectuados. **Conclusiones:** Los lotes fabricados fueron liberados conformes para las siguientes etapas de etiquetado y envase ya que cumplieron con los requisitos de calidad según las especificaciones establecidas. La introducción de esta tecnología fue favorable sobre todo en las formas de operar cuando se introduzca la línea a gran escala.

## Rediseño de una planta antigua para elevar los estándares regulatorios

Correa D, Pita A, Espronceda AM, González GO  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: daniel.correa@biocen.cu

**Introducción:** Las instalaciones actuales para la fabricación de medicamentos y suplementos orales en la Planta de Medios de Cultivo y Trofin, no cumplen los requisitos de diseño establecidos por las entidades regulatorias. En auditorías internas y externas se han señalados aspectos referidos al envejecimiento de la planta y el deterioro del equipamiento empleado. Con el objetivo de mitigar las no conformidades detectadas se creó un equipo multidisciplinario para determinar alternativas que aporten mejoras al proceso tecnológico y a las instalaciones. **Materiales y Métodos:** Mediante la metodología de análisis de expertos se determinaron como principales soluciones la sustitución del reactor de formulación, cumpliendo con las pruebas FAT y SAT a partir de los Protocolos de Calificación IQ y OQ. Se estableció que era imprescindible diseñar y construir una nueva área de producción, donde se ubicaran el nuevo reactor y la línea de llenado existente, a partir de la elaboración de una Tarea Técnica, para garantizarlos estándares de diseño descritos en las Buenas Prácticas de Producción y que las operaciones de preparación de materiales, formulación del producto, llenado y esterilización se encuentren ubicadas en la Planta de forma tal que se garantice un flujo unidireccional de materiales, productos y personal. **Resultados y Discusión:** Se aprobó una inversión en la que se

adquirió un reactor automatizado de 1000 litros, lo que permite duplicar la capacidad de producción y de las condiciones de trabajo de los operarios. Con la adquisición del nuevo equipamiento tecnológico, se asignó un nuevo local para la producción de Trofin, se realizó una Tarea Técnica la cual fue aprobada por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) y se diseñó por la Empresa de Servicios Ingenieros Especializados (ESINES). **Conclusiones:** Las soluciones aplicadas logran modernizar la planta, destinadas a la producción de líquidos orales, para cumplir con los requerimientos actuales relacionadas con el diseño de Áreas Limpias. Las acciones tomadas solucionan las No Conformidades detectadas por las auditorías, así como elevan el estándar regulatorio de la producción de Trofin y por tanto el aseguramiento de la calidad del producto.

## **Control de la limpieza en el área aséptica de la Planta de MC-T, para garantizar el éxito del Procesamiento Aséptico**

Falcón M, Santos M, Osoria S, Cabrera R, González M  
Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba  
Email: merlin.falcon@biocen.cu

**Introducción:** El monitoreo ambiental se realiza a efectos de medir la presencia de contaminantes en el ambiente. El área aséptica de la planta de Medios de Cultivo y Trofin (MC-T) cuenta con un programa de monitoreo ambiental y limpieza, según establecen las regulaciones. Este programa incluye el monitoreo del aire, las superficies y el personal. El local está clasificado como Grado A bajo flujo laminar, el cual se califica cada 6 meses y Grado D en su entorno. **Materiales y Métodos:** El monitoreo se realizó según el PRG 03.001 y siguiendo los PNO 03.304 y PNO 03.305. Las placas Petri y Rodac se prepararon según el PNO 03.303. La limpieza se ejecutó según el PRG 03.002 y siguiendo el PNO 03.301. Se evaluó el año 2021, utilizando la herramienta Excel 2016. **Resultados y Discusión:** En Grado A, bajo condiciones estáticas y operacionales, se monitoreó el aire y superficie por placa expuesta y por contacto respectivamente; en todas las mediciones, se obtuvieron conteos < 1 ufc. En Grado D se monitoreó el aire por placa expuesta, en condiciones estáticas, se obtuvieron conteos < 100 ufc, y nunca <20 ufc; los límites de alerta y acción para el año 2022 fueron 21 y 16 respectivamente. El monitoreo del personal se realizó por placa por contacto en el uniforme, se obtuvieron conteos < 5 ufc; las manos enguantadas se monitorearon por impresión en placa petri y los conteos resultaron < 1 ufc. Las operaciones asépticas, mostraron resultados satisfactorios, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), los cuales se corroboran en los ensayos realizados por Control de la Calidad y la posterior liberación de los lotes conformes por Aseguramiento de la Calidad. **Conclusiones:** El Procedimiento de Limpieza e Higienización de la Planta de MC-Tes capaz de mantener los niveles de partículas viables por debajo de los límites de especificación exigidos para áreas clasificadas, y por tanto se mantiene bajo control. Las operaciones realizadas en el área, no se afectan por las condiciones del local. El área puede ser empleada en futuros proyectos, siguiendo la línea de procesamiento aséptico y cumpliendo con las BPF.

## **Validación del proceso de esterilización de la nueva batería de fermentadores TAIM**

Barnet M, González MA, Losada, S, Perea Y, González GO, González D, Suarez E Govin J  
Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)  
Email: miguel.barnet@biocen.cu

**Introducción:** Durante la validación de las operaciones en los procesos fermentativos la verificación de la penetración por calor con reto microbiológico y la comprobación de la esterilidad del fermentador con medio de cultivo simulado son dos pruebas que demuestran un correcto proceso de esterilización,

avalando que se realice siempre de una misma forma y con la calidad requerida. El objetivo del trabajo es demostrar la efectividad de la metodología empleada en la validación del proceso de esterilización (SIP) en la batería de fermentadores TAIM de 900L. **Materiales y Métodos:** Se utilizó como instrumento de medición un termómetro de 12 canales de exploración por termopares tipo T, marca E-Val Flex modelo M16 y bioindicadores *Geobacillus stearothermophilus* 7953 marca EZTest; se empleó un medio de cultivo enriquecido en la simulación del proceso fermentativo con 4.5g/L de glucosa y extracto de levadura, y 0.4g/L de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . **Resultado y Discusión:** A través de un análisis de riesgo se determinaron los puntos fríos en el interior de cada reactor y se comprobó la eficacia del proceso de esterilización mediante el cálculo del valor del  $F_0$ . Se realizaron tres corridas de esterilización para el estudio de penetración por calor con reto microbiológico, donde los valores de  $F_0$  en minutos alcanzados sobrepasaron los 15 minutos cumpliendo con el criterio de aceptación establecido. Al concluir cada corrida los bioindicadores se incubaron a una temperatura de 55°C durante 48 horas, ninguno mostró crecimiento durante ese período. La simulación con medio de cultivo se realizó en tres corridas donde se transfirió medio estéril desde el fermentador de 150L y reactor de 200L hacia el fermentador de 900L simulando el proceso fermentativo. Las muestras iniciales tomadas se les realizó promoción de crecimiento y las adquiridas durante la operación fueron incubadas en dos períodos de 7 días a 25°C y 37°C. No se evidenció crecimiento de microorganismos en ninguna de las muestras, todas cumplieron con la condición de esterilidad después del tiempo de incubación previsto. **Conclusión:** Se demostró que la metodología empleada durante el proceso de esterilización de la batería de fermentadores TAIM es efectiva, capaz de cumplir con los criterios de aceptación especificados, obteniendo un proceso de esterilización validado.

## Comprobación de la integridad de los datos electrónicos proporcionados por el sistema de purificación AKTApocess

Sanabria M, Blanco AC, Perea Y, Meneses AR, Odelín M, Suárez E  
Centro Nacional de Biopreparados (Biocen)  
Email: michel.sanabria@biocen.cu

**Introducción:** Debido al aumento de los requisitos regulatorios a nivel mundial, fue necesario renovar el equipamiento utilizado en la producción del IFA de G-CSF por un sistema automatizado de purificación AKTApocess. Dicho sistema está diseñado para realizar los procesos de purificación con un elevado estándar en el cumplimiento de las BPF, así como garantizar la integridad de los datos recopilados, procesados y almacenados al ser compatible con la regulación 21 CFR parte 11 de la FDA. Este trabajo tiene como objetivo comprobar que los datos electrónicos proporcionados por el AKTApocess son consistentes, completos, duraderos y ejemplifican los principios de ALCOA. **Materiales y Métodos:** Manuales de usuario, procedimientos y entrenamientos asociados al sistema. Se realizó una revisión de las guías y anexos emitidos por FDA, PIC/S, MHRA y OMS que marcan los lineamientos de integridad de datos en el campo farmacéutico. Se ejecutaron las pruebas de comprobación de integridad de datos descritas en el VAL 00.08 "Guía de validación de sistemas computarizados", las que consistieron en una serie de procedimientos y criterios de aceptación declarados, cuyos resultados fueron documentados y evaluados convenientemente. **Resultados y Discusión:** Se verificó que es posible identificar al usuario que realiza el registro de datos, cuándo lo hace y si está entrenado y calificado para hacerlo, incluyendo si realiza correcciones, eliminación o cambio de datos. Se comprobó que el AKTApocess cuenta con seguimiento de auditoría (AuditTrail) activado que permite registrar y documentar en tiempo real la secuencia de eventos que suceden, fecha y hora, así como la integridad de este registro. Se implementó un proceso de copia de respaldo de la base de datos en horarios pre-establecidos y en ubicaciones de almacenamiento seguras para permitir la recuperación del sistema ante cualquier falla que comprometa su integridad. Se realizó además la prueba real de la copia de respaldo, obteniéndose resultados satisfactorios. **Conclusiones:** El sistema de purificación AKTApocess garantiza la integridad de los datos electrónicos que impactan

en la pureza, la eficacia y la seguridad del producto, asegurando la calidad en los procesos de purificación y el cumplimiento regulatorio.

## **Implementación de requisitos de ALCOA+ en hojas de cálculo Excel utilizadas en ensayos de productos biofarmacéuticos**

Losada S, Blanco AC, Pereda J, Rojas IC, Hernández D, Echagarrua A, Chávez R  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: slosada@biocen.cu

**Introducción:** En el laboratorio de Control de la Calidad del BioCen se utilizan hojas de cálculo en Excel en el procesamiento y reporte de datos para la liberación analítica de productos Biofarmacéuticos, las cuales requieren cumplir con los principios de ALCOA+ para garantizar resultados válidos y confiables. Las BPLC vigentes establecen que todos los sistemas informatizados deben ser validados, lo cual se garantiza con la implementación de los requisitos de ALCOA+. El presente trabajo muestra el diseño de una hoja de cálculo que cumple con el Anexo 1, "Validation of Excel Spreadsheets" PA/PH/OMCL (08) 87 R6. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron funciones y elementos de programación VBA mediante macros disponibles en Microsoft Excel 2016. **Resultados y Discusión:** Para el cumplimiento del requisito de datos atribuibles, la hoja de cálculo se protegió con usuario y contraseña en diferentes niveles. Se protegieron las hojas y el libro y se verificaron las celdas con cálculos y funciones. Mediante un sistema de colores se identificaron las celdas modificables por el analista y el cumplimiento de los parámetros de especificación. Se bloquearon las funciones guardar, guardar como e imprimir para avalar la originalidad de la información. Se programó un Audit trail para el registro de todas las actividades realizadas durante el uso de la hoja de cálculo. Todas las macros fueron protegidas con contraseña. Los resultados del ensayo solo pueden ser generados en archivos PDF los cuales son autenticados mediante firma digital certificada. El archivo de Excel y los informes de datos generados se protegen en un servidor destinado a la gestión de la información institucional. En el diseño de la hoja de cálculo se tuvo en cuenta todos los requisitos necesarios para que la misma sea validable según las regulaciones de GMP vigentes. Conclusiones: El diseño de hojas de cálculo fue efectiva y funcional, lo cual permitió obtener resultados originales, confiables y seguros. Las macros y funciones creadas pueden ser aplicadas en la validación de diferentes hojas de cálculo utilizadas en el procesamiento de datos de control de calidad y en procesos de producción, sin la necesidad de recurrir a costosos sistemas informáticos.

## **Rediseño del área de producción. Planta de Ingredientes Activos**

Perea Y, González GO, González A, Odelin M, Pimentel ED, Seuret N, Losada S, Meneses A  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: yperea@biocen.cu

**Introducción:** La Planta de Ingredientes Activos de BioCen está avalada por la confianza de los clientes y un adecuado Sistema de Gestión de Calidad. Su ejecución data de 1992 por lo que constructivamente no satisface los actuales estándares regulatorios. Para alcanzar nuevos mercados es necesario realizar una inversión y rediseñar áreas que constructivamente cumplan con las exigencias normativas actuales. El objetivo del trabajo es presentar el rediseño del área de purificación, su clasificación y certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación por el CECMED. **Materiales y Métodos:** El rediseño del área se realizó según los estándares descritos en la Norma ISO 14 664, siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) establecidas en el anexo 9 (Reg16:2012 CECMED). Manejadora de aire Clivet, transfer ventilados, filtros terminales HEPA, puertas y paneles de áreas limpias. **Resultados y Discusión:** Se realizó la instalación de una nueva manejadora de aire que permite la recirculación y una doble filtración del aire a través de filtros HEPA colocados en la

salida del conducto y en la entrada al área. Se modificó todo el techo del área con la colocación de paneles y cajones para 4 filtros terminales. La modificación incluyó el cambio de puertas, la instalación de dos transferes ventilados para la entrada y salida de los materiales. Se eliminó la estación de flujo laminar existente garantizando la clasificación de toda el área como grado C y se instaló una cabina de flujo laminar para el proceso de filtración final. Se realizó la clasificación tanto del área como de los transferes ventilados garantizando el correcto flujo de materiales. Se realizaron cinco lotes de producción del Ingredientes Farmacéutico Activo con resultados conforme. **Conclusión:** Con la ejecución de esta inversión se logra dar solución a varias no conformidades existentes y se obtiene la certificación de Buenas Prácticas de Fabricación otorgada por el CECMED.

## Escalado productivo de la vacuna Soberana®Plus en el área de formulación

Quintana V, Mederos L, Talavera C, Zambrana I, Pérez S, Chuy L.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: vilmail.quintana@biocen.cu

**Introducción:** La vacuna anticovid-19 de subunidad proteica (Soberana®Plus) investigada, desarrollada y producida por el Instituto Finlay de Vacunas como parte del enfrentamiento a la pandemia de COVID-19, tiene su etapa final de producción en el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La misma es una suspensión inyectable blanco opalescente que contiene RBD (dominio de unión al receptor ACE2) de la proteína S1 de coronavirus, adsorbido en gel de hidróxido de aluminio. Contiene, además, tiomersal como preservativo, así como, fosfatos y cloruro de sodio como excipiente. En el primer semestre del año 2021 se realizó la Transferencia Tecnológica de su formulación para lotes de 100 litros, mientras que en el segundo semestre fue necesario hacer el escalado a lotes de 200 litros, debido al aumento de la demanda del producto. **Materiales y Métodos:** Para realizar el escalado, se abrió un proceso de cambio consistente en el uso de bolsas de 200L. La formulación se llevó a cabo usando el Sistema de Procesamiento Aséptico APV Steridose de la Planta de Productos Parenterales 2 (PPP-2). Este Sistema cuenta con 3 tanques agitados, T1 para la preparación de la solución Tampón o Buffer y los tanques T2 o T5(móviles) para la preparación de la solución de gel de Hidróxido de Aluminio 10 g/L, realizándose la formulación en bolsas plásticas desechables 3D de 200 litros con agitación, con 4 conectores y DipTube para facilitar la extracción total del producto formulado a granel en la etapa de llenado. **Resultados y Discusión:** Se fabricaron 4 lotes de consistencia, con un rendimiento operacional superior al 99,5%. Todos los ensayos de calidad resultaron Conformes encontrándose dentro de los límites de aceptación, cumpliendo con las especificaciones de calidad establecidas. **Conclusiones:** El escalado en la formulación de la vacuna Soberana®Plus de 100 a 200 litros transcurrió de forma satisfactoria. Se logró incrementar el nivel productivo en este caso al doble en número de dosis y unidades, igualmente disminuir los gastos por concepto de reactivos para ensayos y un mejor aprovechamiento de los materiales y del personal.

## Estrategias para la adquisición de material de envase secundario, recursos e insumos con proveedores nacionales, garantizando la salida productiva en el enfrentamiento a la COVID-19

Socorro M, Simil MT, Barzaga I, Barnat K, Rivero CA, Varela A, Delgado O, Rodríguez I, Sánchez L, Espronceda AM, Fernández A, De Armas JB.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: michael.socorro@biocen.cu

**Introducción:** El impacto del bloqueo económico impuesto por los Estados Unidos se ha recrudecido en los últimos años, afectando sensiblemente los mecanismos financieros de las importaciones de

recursos requeridos en la fabricación de productos con destino a la prevención y tratamiento de COVID-19. Por otra parte, la alta dirección del país ha hecho un llamado a fortalecer la integración entre las industrias, de manera que se apliquen mecanismos para el aseguramiento material de renglones esenciales que garanticen la continuidad productiva. **Objetivo:** Ajustar parámetros de calidad para la evaluación y fabricación de etiquetas autoadhesivas, prospectos y estuches, así como la adquisición de recursos mediante órdenes de traslado que permitan garantizar la continuidad de las producciones en BioCen. **Materiales y Métodos:** Se armonizaron e integraron acciones entre diversas áreas de la institución, intercambiando criterios con proveedores nacionales de material de envase secundario. Se trabajó con el procedimiento PNO 13.044 "Manejo de insumos, gastables y piezas de repuesto en BioCen a través de orden de traslado". **Resultados y Discusión:** Se lograron ajustar y homologar variados diseños del material de envase secundario, a través de proveedores nacionales, así como la implementación de las gestiones de recursos dentro de la industria, mediante órdenes de traslado para garantizar las producciones. Se redujeron los costos por concepto de sustitución de importaciones. Se acortaron los tiempos de fabricación y entrega de los productos destinados a la prevención y tratamiento de Covid-19 a partir del aseguramiento de materias primas, materiales y otros insumos dentro del territorio nacional. **Conclusiones:** Se logró ajustar los parámetros de calidad y la fabricación de etiquetas autoadhesivas, prospectos y estuches, así como la adquisición de recursos (viales, reactivos para la formulación, material de filtración, bolsas, entre otros) mediante órdenes de traslado que garantizaron la continuidad de las producciones en BioCen.

## **Actualización regulatoria de la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Fabricación de las Plantas de Productos Parenterales e Inspección Óptica y Envase, en base a la Administración de riesgos**

Pérez AC, Martínez M, Pérez H, Hormía D, González GO, Ramos R  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: anilex@biocen.cu

**Introducción:** Los requisitos regulatorios permiten a los fabricantes orientarse sobre los puntos claves y críticos a tener en cuenta en todos los procesos de fabricación de un medicamento. En las Plantas de Productos Parenterales y Planta de Inspección Visual y Envase del Centro Nacional de Biopreparados existe una guía para realizar las inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación, que asegura dirigir la observación y chequear la operación supervisada, teniendo en cuenta los aspectos regulatorios de mayor impacto. El objetivo de este trabajo es identificar nuevos aspectos a comprobar en la guía de inspección de Buenas Prácticas de Fabricación según Anexo 4 "Buenas Prácticas para la Fabricación de productos Estériles" y Anexo 10 "Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Biológicos", segunda edición que entró en vigor a partir del mes de junio del 2021, correspondiente a la regulación 16-2012 "Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" del CECMED con vista a profundizar el control de los aspectos regulados y su cumplimiento para obtener medicamentos con la adecuada calidad, seguridad y eficacia. **Materiales y Métodos:** Se consultaron y analizaron exhaustivamente el anexo 4 y el anexo 10 de la regulación No. 16-2012, igualmente, se analizó la regulación No. 16-2012. **Resultados y Discusión:** Se identificaron y se incluyeron 13 aspectos en la guía de inspección, cinco referidos al personal que es el que más contaminación aporta al área limpia, cuatro del área de preparación de materiales, dos de mantenimiento y dos de operaciones críticas. Se generó una nueva lista de chequeo que se aprobó como parte del PNO 05A.231 "Procedimiento para la realización de las inspecciones de Buenas prácticas de Fabricación de productos estériles", la que se empleó para la inspección de las plantas evaluando de manera general requisitos regulatorios que antes no se tenían concebidos durante las inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación. **Conclusiones:** La identificación de nuevos aspectos a comprobar en la guía de inspección de Buenas Prácticas de Fabricación de las Plantas permitió detectar y actuar sobre deficiencias que anteriormente no se visualizaban.

## Validación del proceso de producción del Medio de transporte para Virus (BTV) en BioCen

Acosta LL, Álvarez MA, Labrada A, Pérez H, Talavera C, Díaz M.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: lisset.acosta@biocen.cu

**Introducción:** La guía ICH Q8 Pharmaceutical Development establece el control de los riesgos en la fabricación de medicamentos desde las etapas de desarrollo y el proceso de diseño de los productos. Siguiendo las premisas de aspectos regulatorios nacionales e internacionales para el diseño y desarrollo de nuevos productos, fue confeccionado en el BioCen el procedimiento PNO 15.005 Diseño y Desarrollo de Producto, que describe la revisión de los diseños en todas sus etapas (laboratorio, piloto e industrial), incluyendo la verificación y validación. Durante el proceso de producción de productos biotecnológicos se transfiere el conocimiento del producto y el proceso desde la fase de I+D a la producción para alcanzar la realización del producto. Las actividades de validación del diseño y desarrollo (VDD) tienen como objetivo asegurar que los productos resultantes de la I+D cumplan con los requisitos para un uso específico. VDD se realiza fundamentalmente en las etapas piloto e industrial. Por tal motivo se estudiaron los lotes de producto intermedio y terminado del Medio de Transporte para Virus BTV evaluando su desempeño. **Materiales y Métodos:** Se implementaron listas de chequeo integradas al procedimiento para cumplir los requisitos de entrada (especificaciones de diseño) y otros requisitos regulatorios específicos siguiendo el cumplimiento de la norma ISO 9001:2015 y las Buenas Prácticas de Fabricación desarrolladas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), así como la verificación y validación del proceso productivo del BTV a escala industrial, evaluando parámetros críticos de lotes consecutivos en las diferentes etapas con la información y los datos extraídos del estudio de validación de proceso. **Resultados y Discusión:** Se comprobaron lotes de llenado, desde la etapa de formulación, realizados a escala productiva y analizando el comportamiento de las variables del proceso, con sus límites establecidos como criterio de aceptación, los cuales resultaron CONFORME. **Conclusiones:** De acuerdo con los resultados obtenidos en lotes de producto final, se considera que la producción del Medio de Transporte para Virus (BTV) en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen, es consistente y quedó validada cumpliendo con el procedimiento establecido y las BPF.

## Escalado productivo del Medio de Transporte para Virus (BTV)

García BA, Talavera C, Domínguez JJ, Quintana V, Zambrana I, Marrero M, Rodríguez A, Hernández D

Centro Nacional de Biopreparados

Email: barbara.garcia@biocen.cu

**Introducción:** El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) desarrolló el Medio de Transporte para Virus (BTV) a ciclo completo, primer medio de transporte para virus cubano, destinado a la recolección, transporte y mantenimiento de muestras clínicas de pacientes sospechosos de COVID-19; hasta su procesamiento en los laboratorios de biología molecular. A mediados del año 2021 se realizó el escalado productivo del BTV a lotes de 150 L, formulados en el reactor del Sistema de Formulación (SF) de la Planta de Producto de Parenterales 3 (PPP3), debido a la alta demanda de este producto provocada por el pico pandémico. El objetivo de este trabajo es demostrar la consistencia de los lotes formulados, una vez realizado el escalado del proceso de Formulación. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron las materias primas: Mezcla de ingredientes para cultivo de células MEM, D(+)-Glucosa anhidra, HEPES para cultivo celular, Sulfato de Gentamicina, Anfotericina B y Dimetilsulfóxido. La preparación de soluciones y formulación se realizó en el SF de la PPP3; el cual está compuesto por un Reactor con

capacidad de 150L, válvulas, sistema de pesada y un paso de pared para el área aséptica donde se realiza la filtración con filtro Sartobran P 0,2 µm, garantizando la inocuidad del producto. El equipamiento principal a utilizar en este proceso está calificado. Se emplearon los procedimientos establecidos y se cumplieron las BPF. **Resultados y Discusión:** Como parte del escalado productivo se fabricaron 5 lotes de consistencia, obteniéndose un rendimiento promedio de 99,6 %. Existió un buen comportamiento de los parámetros operacionales durante la formulación; se cumplieron los rangos de pH, tiempos y velocidades de agitación; se realizaron las pruebas de integridad de filtros con resultados conformes. Se realizaron ensayos de biocarga antes de la filtración, la cual resultó conforme para todos los lotes evaluados. Los ensayos realizados por el Laboratorio de Control de la Calidad, cumplieron con los límites de aceptación. **Conclusiones:** La formulación del BTV en el SF transcurrió de manera satisfactoria, los ensayos analíticos de los lotes de granel cumplieron con todos los parámetros de calidad. Los resultados obtenidos permiten concluir que los lotes son consistentes en correspondencia con la escala productiva empleada, lo que permitió aumentar la disponibilidad del BTV.

## **Impacto de la aplicación de los procedimientos de limpieza y desinfección en el control microbiológico de las áreas asépticas de las Plantas de Productos Parenterales**

Morán C, Díaz E, Martínez O, Oliva SC, Isaqui L, Martínez AM, Ramos Y, Hernández Y, Zánchez EG, Ponce MM, Iglesias Y  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: caridad.moran@biocen.cu

**Introducción:** La limpieza y desinfección de áreas limpias, constituye un requerimiento de Buenas Prácticas de Fabricación en la industria farmacéutica. En las Plantas de Productos Parenterales 2 (PPP) se realiza según establecen los programas y/o procedimientos establecidos, con el objetivo mantener bajo control la microbiología de las áreas limpias, las cuales son espacios especialmente diseñados para obtener bajos niveles de contaminación. El objetivo del trabajo es evaluar el impacto de la aplicación de los procedimientos de limpieza en el control microbiológico de las áreas asépticas.

**Materiales y Métodos:** Para la limpieza y desinfección de las áreas limpias se emplean los instrumentos específicos para la actividad y se aplican las técnicas descritas para la ejecución de la limpieza especializada. Se evalúa la efectividad de la limpieza mediante el monitoreo ambiental en condiciones de reposo (placa expuesta, muestreo volumétrico de aire (SAS), y superficies por placas rodac), según se describe el PNO PRG 05A.001 "Programa de monitoreo ambiental de la PPP2".

**Resultados y Discusión:** Los resultados de la validación de los procedimientos de limpieza demostraron que estos son capaces de remover consistentemente la carga microbiana en cada uno de los locales clasificados. El análisis gráfico y estadístico de los resultados del monitoreo ambiental de partículas viables indicaron que estos se mantienen por debajo de los límites de especificación, lo cual indica que los procedimientos de limpieza aplicados son efectivos y mantienen bajo control la microbiología de las áreas limpias. En el periodo analizado se produjo una amplia gama de productos encaminados al enfrentamiento a la COVID-19 y no se detectan lotes rechazados que se asocian a incumplimientos de los procedimientos de limpieza e higienización. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos aseguran que se cuenta con programas de limpieza e higienización y monitoreo ambiental robustos y consistentes que garantizan la calidad del producto final.

## Evaluación del monitoreo ambiental de las áreas de procesamiento aséptico mediante el Análisis de Tendencias

Morán C, Díaz E, Martínez O, Oliva SD, Isaqui L, Martínez AM, Ramos Y, Hernández Y, Zánchez EG, Labrada ML, Más M.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: caridad.moran@biocen.cu

**Introducción:** El análisis de tendencias en las Plantas de Productos Parenterales (PPP) se realiza mediante el manejo de los gráficos de control de todos aquellos parámetros que indiquen si un proceso, área de producción o local están bajo control con respecto a los límites de alerta, acción y de especificación previamente determinados. El análisis de las tendencias microbiológicas ayuda a asegurar la calidad e inocuidad en las áreas de producción y garantiza un ambiente adecuado para realizar el procesamiento aséptico de productos parenterales. **Objetivo:** Este trabajo permite evaluar los resultados obtenidos según el análisis realizado a los parámetros microbiológicos de control ambiental de las áreas limpias en las PPP. **Materiales y métodos.** Para el monitoreo ambiental se emplean placas Petri y placas Rodac con agar triptona soya. Se aplican los métodos descritos para el control microbiológico de las áreas y del personal. Los locales clasificados se monitorean mediante los métodos de: placa expuesta, muestreo volumétrico de aire (SAS), superficies y conteos de partículas no viables (Contador Continuo) y en todos los casos se sigue la frecuencia descrita en el PNO PRG 05A.001 "Programa de monitoreo ambiental de la Planta de Productos Parenterales 2". Se analizan los resultados del monitoreo del personal que interviene en las operaciones de formulación y llenado aséptico. **Resultados y Discusión:** La tendencia de los monitoreos realizados a las áreas y al personal es a mantenerse dentro de los límites de especificación establecidos. Las identificaciones realizadas pertenecen a la especie *Micrococcus*, *Staphylococcus sp* y *Bacillus*, correspondiendo con la flora autóctona del área. Los conteos de las partículas no viables reportan valores dentro de los límites de especificación. Se evidenció que los resultados en el monitoreo ambiental de los locales clasificados de PPP2 se encuentran dentro de los límites de aceptación para todos los muestreos realizados. Los resultados del personal se encuentran dentro de los límites establecidos. Se evidenció que las partículas no viables se monitorean de forma continua y se toman las acciones necesarias ante los eventos fuera de especificación. **Conclusiones:** El análisis de tendencias constituye una herramienta para mantener las áreas limpias bajo control microbiológico.

## Implementación de puntos críticos durante el proceso de llenado de productos parenterales en las áreas asépticas de BioCen

Ravelo C, Arbelo G, Rodríguez EM, Hernández T, Rodríguez IA, Sosa D, Rosquete R, Lozada Y, Álvarez G, Hernández DR, Barrios A, Barrios CL, Gutiérrez E, Carus M, Pons M, Ruiz Y, Rodríguez Y, Silva Q.

Centro Nacional de Biopreparados (BioCen)

Email: claudia.ravelo@biocen.cu, gretel.arbelo@biocen.cu

**Introducción:** BioCen, institución de alta tecnología, tiene dentro de su misión ofrecer servicios por contrato para la fabricación de parenterales líquidos de bajo volumen para uso humano, cumpliendo con los requisitos de Buenas Prácticas de Producción recomendados por la OMS y la Entidad Regulatoria Nacional (CECMED). Con la inmediatez de la fabricación de la vacuna SOBERANA se hizo rigurosa la inspección a los puntos críticos antes y durante el llenado aséptico en la planta de parenterales 2 (PPP2) de este producto, en la etapa de preparación de materiales, formulación y llenado. Por lo que este trabajo tiene como objetivo la implementación de la inspección a los puntos críticos durante el llenado en diferentes presentaciones de las vacunas SOBERANA®01, 02 y PLUS, para lograr que en este proceso se realice la verificación de materiales, muestreo y pesadas con el fin de que no exista contaminación cruzada. Extendiendo su aplicación a todos los productos que se

procesan en BioCen. **Materiales y Métodos:** Se emplearon métodos como la revisión bibliográfica, tormenta de ideas, criterios de expertos, árbol de decisión, entre otros. **Resultados y Discusión:** En la primera etapa se realizó la identificación de los incumplimientos de las buenas prácticas de fabricación durante el llenado de productos parenterales tales como Soberana, para ello se analizaron los resultados de las auditorías internas y las regulaciones establecidas de buenas prácticas. En la segunda etapa se implementaron las inspecciones a los puntos críticos durante el llenado aséptico de productos parenterales. **Conclusiones:** Con la puesta en marcha de las inspecciones en los puntos críticos se controlaron los peligros significativos en la etapa de llenado aséptico; siendo posible ofrecer una vacuna contra el SARS-CoV-2 segura, con calidad, inocua y eficaz. Con la ayuda de los métodos antes expuestos se facilitó la propuesta de rápidas soluciones y la aplicación del procedimiento para la mejora del proceso de buenas prácticas.

## Escalado productivo de la Vacuna Soberana®02 en la etapa de Formulación

Talavera C, Domínguez JJ, Quintana V, Bourg E, Pérez S, Chuy L, Pérez H.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: claudia.talavera@biocen.cu

**Introducción:** La Vacuna anticovid-19 conjugada de subunidad proteica (Soberana®02) fue desarrollada por el Instituto Finlay de Vacunas como parte del enfrentamiento a la pandemia de Covid-19. En el mes de febrero de 2021 se realizó la Transferencia Tecnológica de su formulación al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) para la producción de lotes con un tamaño de 80±20 L. A finales del 2021 comenzó el escalado productivo de las vacunas Soberanas a lotes de 180±20 L debido a la demanda de este producto. El objetivo del trabajo es demostrarla consistencia del escalado productivo.

**Materiales y Métodos:** Soberana®02 está compuesta por el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)RBD-TT, una solución tampón de fosfatos, una solución de gel de hidróxido de aluminio 3 g/Ly una solución de tiomersal. La preparación de soluciones y formulación se realizó en la Planta de Productos Parenterales 2 (PPP2). Para la preparación de las soluciones se empleó el sistema de procesamiento aséptico Steridose, el cual está constituido fundamentalmente por tres tanques agitados (T1, T2 y T5), un conjunto de válvulas, bombas, tuberías y otros elementos conectados entre sí. Para la formulación se emplearon bolsas plásticas desechables HyClone con agitación de 200 L. El proceso de formulación se llevó a cabo de acuerdo a los procedimientos normalizados de operación (PNO).

**Resultados y Discusión:** Como parte del escalado productivo se fabricaron 3 lotes de consistencia: 2001TS2, 2003TS2 y 2003TS2, obteniéndose un rendimiento operacional superior al 99%. Los ensayos realizados por el Departamento de Control de la Calidad resultaron conformes encontrándose dentro de los límites de aceptación. Además, se determinaron los contenidos de Al<sup>3+</sup> de estos graneles, encontrándose en el intervalo establecido según la especificación del producto. Con el escalado de la vacuna se incrementaron los niveles productivos, lo que permitió la fabricación de 740 797 unidades de este producto en los meses de enero y febrero de 2022, equivalente a 7 407 970 dosis de vacuna.

**Conclusiones:** El escalado de la vacuna Soberana®02 en la etapa de formulación transcurrió satisfactoriamente, con resultados consistentes durante el proceso quedando creadas las condiciones para la producción de los lotes.

## Vigilancia tecnológica al proceso de Inspección Visual de productos parenterales

Barrios M, Hormía D, Frontela D.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: maylinbc@biocen.cu

**Introducción:** La inspección visual de productos parenterales debe detectar cualquier defecto visible del contenedor, cierre y producto, siendo este un tema intensamente discutido con numerosas preguntas emergentes, que hace que continuamente se analicen cuestiones como: la calificación de equipos, el muestreo estadístico, la gestión del riesgo de calidad. Por lo que este trabajo tiene como objetivo recopilar conocimientos e información actualizada sobre las tecnologías, tendencias y aplicaciones utilizadas en el mundo para la inspección visual de productos parenterales. **Materiales y Métodos:** Se utilizó el método análisis y síntesis en la revisión bibliográfica de las principales Farmacopeas, el nuevo borrador de la FDA y Anexo 1 EU de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), la última versión de la Guía de BPF del grupo ECA, entre otros aspectos regulatorios y artículos científicos. **Resultados y Discusión:** Se armonizaron criterios entre las Farmacopeas como cumplir con la expectativa de que los productos sean "esencialmente libre de partículas visibles", para ello se propone un enfoque de inspección del ciclo de vida y abordar el riesgo de manera proactiva. Dependiendo del riesgo clínico asociado con un producto específico, la FDA ve la posibilidad de cumplir con estándares más estrictos que los establecidos. Para productos difíciles de inspeccionar, se propone desarrollar métodos de pruebas complementarios como: tiempos de inspección extendidos a más de 5s, intensidades de luz superiores a 3750 lux y realizar la inspección de productos liofilizados con tecnologías de rayos X. Una aplicación actual es la utilización de las potentes herramientas PAT en la apariencia de la torta liofilizada y la caracterización de partículas, esto se puede ver reforzado por la tecnología 5G, que permite una transmisión muy rápida de la información. También se plantea el uso de inteligencia artificial en la calificación de las máquinas de inspección automatizadas, así como la gestión de datos inteligentes, enfoque que proporciona estadísticas precisas y mejora la eficiencia general. **Conclusiones:** Se necesita el pleno cumplimiento de las BPF para garantizar productos seguros y efectivos. Tener en cuenta la panorámica de las regulaciones, las tendencias y aplicaciones actuales a nivel mundial podrían ayudar a la mejora continua del proceso.

## Validación de la limpieza del Sistema de Procesamiento Aséptico Steridose

Viera L, Díaz HD, Hernández A, Suárez E, Talavera C, Quintero T.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: lorena.viera@biocen.cu

**Introducción:** En la actualidad la validación de los procesos se ha convertido en una imperiosa necesidad de la Industria Farmacéutica para garantizar la calidad de sus productos. La validación de limpieza del sistema STERIDOSE es un paso fundamental y obligatorio para impedir la contaminación cruzada de productos, el mismo es completamente automático y ofrece importantes ventajas para las instalaciones de fabricación, pues permite una limpieza eficaz y fiable de forma rápida y segura. El presente trabajo tiene como objetivo validar la limpieza de los tanques que componen este sistema. **Materiales y Métodos:** Para el estudio se preparó la solución reto de buffer fosfato, la solución reto con Gel de hidróxido de aluminio 10 g/L o Gel fosfato de aluminio 10 g/L en dependencia de la disponibilidad de estos y el hidróxido de sodio (NaOH) como agente de limpieza. Se utilizó frascos Pyrex de 500 o 1000 mL, limpios, estériles y apirogénicos para la toma de muestra, hisopos y tubo de cristal con CTS. La efectividad de la limpieza se realizó mediante la determinación de los parámetros físico químicos, TOC, carga microbiana del agua de enjuague final e inspección visual del interior del reactor, además se incorporó la determinación de las trazas de aluminio mediante el hisopado de

superficies como algo novedoso que permite una mayor confiabilidad en la limpieza realizada. **Resultados y Discusión:** Los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación para todos los parámetros establecidos, se comprobó que el nivel de trazas de aluminio es inferior a 0,03 mg/mL, indicando la ausencia de dichas trazas. **Conclusiones:** Se demostró que el método de limpieza es efectivo y es capaz de remover todo vestigio de productos de la superficie de los reactores evitando la contaminación cruzada entre lotes, lo cual garantiza la formulación en estos tanques de una amplia gama de productos.

## **Transferencia Tecnológica de la formulación del producto ior® EPOCIM a la Planta de Productos Parenterales 2**

Valladares N, Domínguez JJ, Quintana V, Hernández D, Fuentes L, Rodríguez A.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: naily.valladares@biocen.cu

**Introducción:** El producto ior® EPOCIM es una solución verdadera inyectable, indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes con SIDA, oncológicos con quimioterapia y por insuficiencia renal crónica. En el año 2019 como alternativa ante un posible aumento de la capacidad productiva de este producto se llevó a cabo la Transferencia Tecnológica de su formulación desde el Centro de Inmunología Molecular a la Planta de Productos Parenterales 2 del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). **Materiales y Métodos:** El producto está compuesto por el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de Eritropoyetina humana recombinante tipo alfa, albúmina humana al 20 %, una solución de formulación y una solución de tween 20 al 2 %. La preparación de soluciones y formulación se realizó en el sistema de procesamiento aséptico STERIDOSE, se empleó como equipamiento principal el tanque T1 para la preparación de soluciones, el cual está calificado y validado para estas operaciones y las bolsas apirogénicas, estériles, 2D y 3D con su sistema manifold. El proceso de formulación se llevó a cabo de acuerdo a los procedimientos normalizados de operación (PNO), reglamentos y protocolos establecidos y aprobados por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad, cumpliéndose con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). **Resultados y Discusión:** Para la transferencia del producto se realizaron dos campañas de 5 lotes cada una, con presentaciones del producto de 2000 UI y 4000 UI respectivamente, obteniéndose rendimientos operacionales en cada uno de ellos por encima del 95,5 %. Durante todo el proceso se controló, registró y se evidenció que los parámetros operacionales cumplen con lo establecido según protocolo, los ensayos realizados por el Departamento de Control de la Calidad resultaron conformes encontrándose dentro de los límites de aceptación. Los lotes cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para el producto. **Conclusiones:** Se realizó satisfactoriamente la transferencia tecnológica de la formulación del producto al BioCen, logrando obtener lotes validados, creando las condiciones para asumir nuevos compromisos productivos, siendo muy eficiente en convalecientes posCOVID-19 con trastornos cardiovasculares, renales y/o respiratorios. Los resultados obtenidos y mostrados en los lotes fabricados del producto demuestran la consistencia de los mismos.

## **Comparación de dos métodos de muestreo microbiológico del aire comprimido de las Plantas de Productos Parenterales**

Morán C, Márquez D, García Y, Díaz E, Bullaín Y, Oliva SC, Isaqui L, Sánchez EG, Martínez AM, Labrada M, Más M

Centro Nacional de Biopreparados

Email: eidelys@biocen.cu

**Introducción:** El laboratorio de Control de Procesos de las Plantas de Productos Parenterales (PPP) realiza el muestreo microbiológico del aire comprimido utilizado en los diferentes procesos. Según

especificación el Aire comprimido deber ser seco y libre de aceite, con filtración esterilizante final, producido en un compresor con lubricación sin aceite en sus partes móviles y secados por medio de refrigeración u otro método y distribuidos por un sistema de acero inoxidable AISI 304 o cobre. A este suministro crítico se le debe determinar: contenido de partículas, humedad, hidrocarburos y microbiología. Desde el mes de julio de 2019 se decide realizar una mejora para el monitoreo de la microbiología que consiste en utilizar el muestreador Microflow Compressed que utiliza placas Petri con medio agar triptona soya (ATS). **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es comparar el método de muestreo microbiológico de aire comprimido el cual utilizaba membranas de gelatinas fijadas en portafiltros de policarbonato, con el muestreador Microflow Compressed que utiliza placas Petri con medio Agar Triptona Soya (ATS). **Materiales y Métodos:** Materiales: Placas Petri. Equipo: Microflow Compressed (SAS Pinoquio) Materias Primas: Agar Triptona Soya (ATS). Métodos: Se trabaja según describe PRG 01.002 "Programa de muestreo para los Sistemas de Apoyo Crítico y el PNO 05B.048 "Muestreo y determinación de la calidad del aire comprimido de las Plantas de Productos Parenterales". **Resultados y discusión:** El principio de funcionamiento del SAS Pinoquio consiste en la medición de la microbiológica de aire comprimido, haciendo pasar el aire a una velocidad de 100 L/min durante 10 minutos sobre una placa Petri con ATS. Se realiza el conteo unidades formadoras de colonias por metro cúbico (ufc/m<sup>3</sup>) luego de la incubación de las mismas. Se realizó una comparación entre los resultados obtenidos por ambos métodos de muestreo. Este análisis se realizó en las PPP2 y PPP3, observándose un comportamiento similar con ambos métodos de muestreo. **Conclusiones:** El SAS Pinoquio cumple con el objetivo para el que fue diseñado por lo que se puede utilizar para sustituir la medición microbiológica a través de membranas de gelatinas.

## **Extensión del tiempo de vigencia de las placas RODAC utilizadas en el Monitoreo Ambiental de las Plantas de Productos Parenterales**

Díaz E, Hernández I, Morán C, Martínez O, Oliva SC, García Y, Isaqui L, Sánchez EG, Martínez AM, Labrada M, Más M.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: eidelys@biocen.cu

**Introducción:** El laboratorio de Control de procesos de las Plantas de Productos Parenterales (PPP) se dedica a la producción de medios de cultivos para el monitoreo ambiental de las áreas asépticas. El tiempo de vida útil de los medios de cultivo preparados en placas RODAC se debe evaluar y depende de la calidad de la materia prima, modo de preparación y de las condiciones en que éstos se almacenan, por lo que se hace necesario realizar un estudio de estabilidad que permita verificar el tiempo de vigencia de los mismos. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es extender el tiempo de vigencia de las placas Rodac con Agar Triptona Soya (ATS) y ATS+ Lecitina + Tween utilizadas en el monitoreo ambiental de las PPP. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio a las placas RODAC con ATS preparadas en el Laboratorio de Control de Procesos con el objetivo de extenderle la vigencia de 7 días a 15 días almacenadas a una temperatura entre 20-25 °C. Para el estudio se utilizaron 6 lotes diferentes de placas RODAC en las dos presentaciones antes mencionadas. **Resultados y Discusión:** A los lotes fabricados se les realizó la prueba de promoción de crecimiento en tiempo 0 y a los 15 días de almacenamiento, ofreciendo resultados conformes en todos los casos. Luego de almacenar las placas durante 15 días se observa que el pH se mantiene dentro del rango especificado, la pérdida de peso del medio es de  $\leq 5\%$  del peso inicial, la promoción de crecimiento es satisfactoria, no se observan contaminantes después de su incubación y además mantiene sus características organolépticas. Estos resultados corroboran que las dos presentaciones dispensadas en placas rodac mantienen sus propiedades hasta los 15 días de almacenamiento. **Conclusiones:** Con este trabajo se logra extender el tiempo de vigencia de las placas RODAC con ATS y ATS + Lecitina + Twen de 7 días a 15 días. Este resultado permite poder preparar mayores volúmenes de producto en un solo ciclo de esterilización.

## Impacto de la temperatura de incubación de los medios de cultivos en el crecimiento microbiológico en las áreas asépticas de las Plantas de Productos Parenterales

Díaz E, Morán C, Martínez O, Oliva SC, García Y, Isaqui L, Hernández I, Sánchez EG, Martínez AM, Labrada M, Más M

Centro Nacional de Biopreparados

Email: eidelys@biocen.cu

**Introducción:** El monitoreo microbiológico de las áreas asépticas permite identificar los microorganismos presentes y su control en la industria biofarmacéutica se lleva a cabo mediante diferentes métodos evaluados y establecidos, donde están definidos los límites de especificación permisibles. El crecimiento de los microorganismos se encuentra influenciado por varios factores, entre ellos los más importantes son la aireación y la temperatura. En cuanto a este último, los microorganismos tienen un margen de temperaturas en el cual pueden crecer, este margen viene delimitado por la temperatura máxima de crecimiento a partir de la cual no pueden vivir; la temperatura mínima por debajo de la cual no pueden crecer y la temperatura óptima a la cual ofrecen el mejor crecimiento. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la temperatura de incubación de los medios de cultivos en el crecimiento microbiológico en las áreas asépticas de las Plantas de Productos Parenterales (PPP). **Materiales y Métodos:** Para el monitoreo ambiental de las áreas limpias se emplean placas Petri y placas Rodac con agar triptona soya. Los locales clasificados se monitorean mediante los métodos de: placa expuesta, superficies y muestreo volumétrico de aire (SAS), según el PRG 05A.001 "Programa de monitoreo ambiental de la Planta de Productos Parenterales 2". **Resultados y Discusión:** Una vez ampliado el intervalo de temperatura de 20 a 25°C por 48h y 30 a 35°C por 72h se observó un incremento del crecimiento microbiológico. La incubación de las placas a dos intervalos de temperatura permitió la recuperación de un mayor número de microorganismos acorde a los requerimientos de temperatura específicos de cada uno. Se consiguió una mayor recuperación de microorganismos en las áreas asépticas, eliminando así falsos negativos. lo cual aumenta la confiabilidad en los resultados y además se logra dar cumplimiento a las exigencias regulatorias actuales. Se modificó toda la documentación involucrada. **Conclusiones:** El impacto que tiene ampliar el rango de temperatura para la incubación de los medios de cultivo es que se logra una mayor recuperación de microorganismos teniendo en cuenta las temperaturas óptimas crecimiento de cada uno.

## Investigación de los Productos Parenterales no conformes en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen

Martínez M, Pérez AC, Pérez H, González GO, Ramos R

Centro Nacional de Biopreparados

Email: migdalis.martinez@biocen.cu

**Introducción:** En las Plantas de Productos Parenterales del Centro Nacional de Biopreparados existe el procedimiento para la investigación de productos parenterales no conformes, después de recibir la notificación de resultado fuera de especificación se inicia por parte de los jefes de las etapas involucradas, el tecnólogo de las PPP, el jefe de laboratorio de control de PPP y el especialista en BPF y validación la investigación y el análisis encaminado a encontrar las fallas que afectan la calidad del producto. El objetivo de este trabajo es identificar e incluir en el procedimiento nuevos aspectos críticos a analizar durante la investigación de los lotes fabricados que están en proceso de no conformidad para determinar la causa raíz del problema. **Materiales y Métodos:** Se utilizó la técnica de tormenta de ideas, se empleó el PNO 05A.153 "Investigación de los productos parenterales no conformes". **Resultados y Discusión:** Se determinó incluir en el análisis de la investigación de productos no conformes por resultados positivos en el ensayo de esterilidad del proceso de formulación tres aspectos

críticos: validación del sistema de formulación empleado, incidentes ocurridos en las operaciones críticas que se hayan reflejado en observaciones, el entrenamiento y calificación del personal que participa en el proceso. En el análisis del proceso de llenado se incluyó cinco aspectos críticos: validación con medio de cultivo, tipo de contenedor empleado para el llenado, incidentes ocurridos en las operaciones críticas que se hayan reflejado en Observaciones, el entrenamiento y calificación del personal que participa en el proceso. Se modificó y se aprobó el PNO05A.153. **Conclusiones:** La inclusión en el procedimiento de cinco aspectos críticos a analizar en la investigación de los productos parenterales no conformes por resultados positivos en el ensayo de esterilidad permitió detectar la causa raíz de los problemas y establecer las acciones necesarias dirigidas a evitar la recurrencia de las fallas que afectan la calidad del producto.

## **Evaluación del uso de tapones Bromobutilo en el producto BTV en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen**

Martínez M, Pérez AC, Pérez H, González GO, Poey F, Morán C, Pérez L, Domínguez R, Márquez D  
Centro Nacional de Biopreparados.

Email: migdalis.martinez@biocen.cu

**Introducción:** El Medio de Transporte para Virus (BTV) está destinado a la recolección y el transporte de muestras clínicas que puedan contener virus, para su posterior análisis. En el proceso de Llenado aséptico de dicho medio, en las Plantas de Productos Parenterales del BioCen, se emplean tapones de clorobutilo. Debido a la demora en la llegada de los insumos y a la creciente demanda de este producto, ocasionada por la pandemia de la Covid-19, se propone usar tapones bromobutilo. El objetivo de este trabajo es evaluar el uso de tapones bromobutilo y evidenciar la estabilidad del medio BTV en estas condiciones de almacenamiento. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron los procedimientos relativos a: "Análisis de riesgo en los procesos ejecutados en las Plantas de Productos Parenterales", "Control analítico de los Medios de Cultivo líquido", "Evaluación de medios de cultivos". También los programas: "Programa de monitoreo ambiental de la Planta de Productos Parenterales 3" y el "Programa de Muestreo para los sistemas de Apoyo Críticos"; así como las especificaciones: ESP21586 "Tapón de bromobutilo 20 mm de color gris" y la ESP2059 "Tapón de clorobutilo gris de 20 mm". **Resultados y Discusión:** No se detectó riesgo potencial de contaminación debido a la existencia de similitudes en los Requisitos de Calidad, límites de aceptación y método de ensayo del tapón de bromobutilo con respecto al de clorobutilo, a que el material empleado en la fabricación de ambos tapones es estructuralmente similar a las semejanzas de ambas formulaciones. Se montó un estudio de estabilidad entre 0 y 24 meses en los lotes 159T1; 160T1; 161T1 con tapones de bromobutilo y se evidenció que el producto conserva su calidad dentro de los límites especificados después de transcurridos seis meses, en las condiciones de envase y almacenamiento establecidas. Se modificaron documentos que tuvieron una revisión por parte de la entidad regulatoria. Este estudio permitió tener otra alternativa de tapones que permitió fabricar 33 lotes y garantizó que el país tuviera este producto en momentos de alta demanda. **Conclusiones:** La evaluación del uso de tapones de bromobutilo permitió mantener la producción del medio BTV. Se demostró que al cabo de seis meses aún se mantiene la estabilidad del medio BTV en estas condiciones de almacenamiento.

### **Llenado Aséptico de JUSVINZA en la Planta de Productos Parenterales 3**

Álvarez M, Pérez H, Chuy L, Pérez L, Álvarez M, Reyes MC, Pérez JC, Hormía D, Delahanty O, Allen Y, Delgado Carballo O.

Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba

Email: maikel.alvarez@biocen.cu

**Introducción:** En el Centro Nacional de Biopreparados se encuentra la Planta de Productos Parenterales 3, la cual presenta dos líneas de llenado aséptico: una que cuenta con una capacidad de 12 000 viales/hora (v/h) y la otra con una capacidad de 4 000 v/h. En ambas líneas se han realizado las dos presentaciones del producto Jusvinza (1.25mg/vial y 2.5mg/vial), del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, analizándose en cada una la presentación que más se ha procesado. Debido a que es un producto liofilizado requiere un proceso de retape que se lleva a cabo en la retapadora independiente de 6 000 v/h. **Objetivo:** Obtener lotes que cumplan con los requisitos de calidad según las especificaciones establecidas. **Materiales y Métodos:** El Jusvinza es un producto que se formula en bolsas plásticas Stedim de una capacidad de 5L. En el llenado aséptico se utilizan los siguientes materiales de envase primario: Bulbo 2R (ESP 2206), Tapón gris de liofilizar bromobutilo de 13 mm (ESP 21414 o ESP 21676), Sello de aluminio y plástico flip top azul oscuro 13 mm (ESP 21557). Además, en la fabricación de este producto es necesario utilizar: bombas de pistón rotatorio de 0.3-2.1 mL o módulo de bombas peristálticas. **Resultados y Discusión:** En la línea de 4000v/h el volumen promedio dispensado en cada lote se comportó en el rango establecido. Los rendimientos operacionales obtenidos sobrepasan el 95%. En la línea de 12 000 v/h el volumen promedio dispensado en cada lote se comportó en el rango establecido. Los rendimientos operacionales obtenidos sobrepasan el 85%, excepto en un lote, esto estuvo provocado a que no coincidió el total procesado con la cantidad de viales esperados. En el caso del proceso del retape los rendimientos operacionales todos sobrepasan el 99.8%. **Conclusiones:** Se obtuvieron lotes del producto Jusvinza con resultados satisfactorios y que cumplieron con los requisitos de calidad según las especificaciones establecidas para ambas presentaciones, las cuales se han empleado en pacientes graves y críticos con COVID-19, siendo la tasa global de recuperación de los mismos, superior al 85 %.

### **Transferencia, producción y escalado del Medio Transportador para Virusen las Plantas de Productos Parenterales**

Pérez L, Pérez H, González GO, Reyes MC, Hormía D, Viera Y, Hernández JL, Delahanty O.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: liset.perez@biocen.cu

**Introducción:** El producto Medio de Transporte para virus (BTV) es un medio de cultivo destinado a la recolección y el transporte de muestras clínicas (nasales, nasofaríngeas u otras que puedan contener el virus de la Covid-19) desde el sitio de recolección hasta el laboratorio para su análisis por la técnica de PCR. Por la alta demanda e importancia de este producto en la situación actual que se encuentra el país fue necesario realizar la producción a gran escala de dicho producto en las líneas de 7 000A bb/h, 4 000 bb/h y 12 000 bb/h en las Plantas de Productos Parenterales 2 y 3 del Centro Nacional de Biopreparados. **Objetivo:** Desarrollo y escalado del producto Medio de Transporte para Virus en la etapa de llenado aséptico. **Materiales y Métodos:** Se emplearon como materiales de envase primarios, viales 6R, tapones de clorobutilo gris de 20 mm, sellos de aluminio y plástico tear off de 20 mm azul oscuro según presentación. La metodología empleada para el escalado se encuentra descrita en los PNO 05A.036 "Operación de las máquinas llenadoras FVF 5060 de 7000 bb/h" y PNO 05B.029 "Operación de la máquina llenadora FVF 5061 de 12 000". **Resultados y Discusión:** Se muestran los resultados de 213 lotes de BTV fabricados en el período de 2020-2021, 37 lotes en la línea de llenado de 4000bb/h, 101 lotes en la línea de 12 000 bb/h de la PPP3 y 75 en la línea de llenado de 7 000bb/h A de la PPP2, llenados empleando los mecanismos de dispensación a partir de bomba pistón rotatorio

y bombas peristálticas. Se relacionan y analizan los rendimientos obtenidos en cada uno de los llenados, donde en caso de obtenerse resultados no esperados se investigan las posibles causas y se expone el rendimiento promedio del proceso. Se exponen los resultados de los volúmenes dispensados, los cuales se observaron en control. Además se presentan los resultados de los ensayos analíticos los cuales resultaron conformes excepto un lote cuya causa de no conformidad se excentúa al proceso de llenado aséptico, así como los resultados de la inspección óptica realizada a estos lotes mostrándose la consistencia del proceso. Se aplicó la gestión de riesgo de calidad al proceso de llenado del producto en las PPP2 y PPP3 y se tomaron las acciones correspondientes para mitigar los riesgos evaluados. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos y mostrados en los lotes fabricados demuestran que la fabricación del producto BTV en las PPP2 y PPP3 en la etapa de llenado aséptico es un proceso validado, obteniéndose lotes consistentes. Se logra garantizar la demanda nacional para un total de 6.603.799 viales conformes.

## Evaluación técnica de filtros esterilizantes para procesamiento aséptico en las Plantas de Productos Parenterales

Montes Y, Pérez H, González E, Fonseca D, Rodríguez N, Yzquierdo C, Lara K, Fernández O, Talavera C.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: yanelis.montes@biocen.cu

**Introducción:** En las Plantas de Productos Parenterales se emplean filtros esterilizantes para la filtración de gases, soluciones y/o productos que por su composición no pueden ser esterilizados por calor. Para garantizar la efectividad del proceso de filtración los filtros no solo deben cumplir con los requisitos que se establecen en las regulaciones vigentes para la fabricación de productos farmacéuticos, existen otros aspectos que influyen en la efectividad del proceso de filtración y deben ser evaluados como, instalación, volumen y producto. El objetivo del trabajo es evaluar técnicamente los filtros esterilizantes ofertados por un nuevo proveedor para su empleo en el procesamiento aséptico. **Materiales y Métodos:** Para la evaluación se realiza una homologación con los filtros existentes cápsulas y cartuchos, del fabricante Sartorius y se solicitan muestras al fabricante Cobetter, se verifica el cumplimiento de los requisitos establecidos por agencias regulatorias desde el punto de vista documental FDA 21 CFR, USP <643>, <645> y <88>, se realiza un análisis comparativo de las especificaciones técnicas y de calidad de los filtros nuevos con las especificaciones de calidad aprobadas y se realizan diferentes pruebas tecnológicas. **Resultados y Discusión:** Los resultados de la evaluación demostraron que los filtros cumplen con los requerimientos establecidos por las agencias regulatorias, la guía de validación abarca los aspectos requeridos relacionados con la compatibilidad química y elementos extractables, cumplen con las especificaciones técnicas aprobadas, las pruebas de integridad realizadas resultaron satisfactorias, durante las pruebas tecnológicas se comprobó que: los filtros poseen excelentes condiciones de empaque que facilita su uso en las áreas limpias, las conexiones y acoplamientos coinciden con los soportes existentes, se modifican las especificaciones para la adquisición de los filtros nuevos, los resultados de las pruebas se evidencian en el informe técnico presentado para la aprobación del proveedor. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos aseguran que los filtros evaluados pueden ser empleados en el procesamiento aséptico que se realiza en las Plantas de Productos Parenterales, después de las pruebas técnicas fueron utilizados para la filtración de soluciones y medios de cultivo con resultados que avalan que el proceso de filtración garantiza la esterilidad.

## **Aseguramiento de los materiales necesarios en las etapas de Formulación y Llenado para la introducción de la Vacuna Anticovid-19 Conjugada de Subunidad Potencial Soberana®**

González E., Montes Y, Fonseca D, Rodríguez N, Gutierrez L, Frometa Y, García Y, Pozo A.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: eneyce.glez@biocen.cu

**Introducción:** Frente a la situación epidemiológica, que afrontó el país debido a la enfermedad Covid-19, se introdujo en la planta de Productos Parenterales 2, una nueva vacuna: vacuna anticovid-19 conjugada de subunidad potencial (Soberana®02), vacuna anticovid-19 conjugada de subunidad potencial (Soberana®Plus) en diferentes presentaciones. Para garantizar la esterilidad del producto, fue necesario realizar un grupo de actividades que garantizan el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). El objetivo de este trabajo es modificar los Procedimientos para establecer las operaciones que describen la Preparación de los Materiales a emplear en la fabricación de vacunas AntiCovid 19, Diseñar y elaborar los sistemas empleados en la formulación y el llenado de las vacunas Anticovid-19, así como establecer la identificación de mangueras y la codificación del sistema.

**Materiales y Métodos:** Se emplearon entre los materiales: Mangueras de silicona, Conectores MPC hembra y macho 1/4 y 3/8, Tapas de rosca perforadas, Capsulas de filtración Sartobran 0,2 µm, Conectores de polipropileno en forma de Y. Los equipos fundamentales: Autoclave Getinge Modelo GE 2612 ARC-2, Horno Binder Modelo FED 720 y Reactores. Se hizo una tormenta de ideas con los especialistas del área para organizar el sistema de materiales a emplear y las acciones a tomar, para cumplir con las BPF., la preparación de los materiales se llevó a cabo por el PNO 05A.171. **Resultados y Discusión:** Se diseñan, elaboran e identifican todos los sistemas necesarios durante el procesamiento aséptico y son validadas las cargas relacionadas con estos materiales; se llevó a cabo la comprobación de la efectividad del tratamiento de los materiales tomando muestras de agua del enjuague, se mide valor de pH y conductividad comparándolos con los del agua para inyección; se establecieron las acciones organizativas para evitar la contaminación cruzada y cumplir con las BPF, como fue la identificación de mangueras y la codificación de los sistemas. Todo este proceso fue inspeccionado por el CECMED, contribuyendo nuestro proceso a la obtención de la Licencia de fabricación de las vacunas anti-Covid. Se elabora la documentación necesaria. **Conclusiones:** A partir de este diseño se aseguró la producción de todos los lotes de las vacunas Soberanas, lo que tuvo un alto impacto para lograr la licencia de producción y realizar las campañas productivas. Todos los lotes producidos han sido conformes, en lo que influyó la calidad en la preparación de los materiales.

## **Impacto de las máquinas llenadoras FVF 5060 en las producciones de la Planta de Productos Parenterales 2**

Pérez JC., Pérez L, Chuy L, Álvarez M, Álvarez M, Pérez H, Seuret N, Hernández H, Guerra M, Rodríguez L, Hernández JL, Peralta O, Casas D, Alpizar R, Lantigua Y, Travieso O.  
Centro Nacional de Biopreparados.  
Email: juan.carlos@biocen.cu

**Introducción:** La planta de Productos Parenterales 2 de BioCen es una instalación que se dedica fundamentalmente a la producción de productos parenterales líquidos de bajo volumen que no permiten esterilización terminal y que por lo tanto se fabrican bajo los preceptos del procesamiento aséptico. Como parte del proceso de mejora continua para lograr la disminución de las intervenciones del personal directamente sobre el producto expuesto, desde el año 2016 se pusieron en marcha dos nuevas máquinas llenadoras automáticas modelos FVF 5060 con tecnología RABS, de la firma alemana B+S, para sustituir las ya existentes KFS 3020 que, a pesar de estar en funcionamiento hasta ese momento, presentaban desgastes y mostraban cierto grado de obsolescencia tecnológica.

**Objetivo:** Comparar tecnológicamente el modelo FVF5060 (año 2015) con el KSF 3020 (1991) y evaluar el impacto en las producciones realizadas desde su puesta en marcha hasta el año 2021, después de cinco años de explotación. **Materiales y Métodos:** Los materiales primarios utilizados son: bulbos 2R, 6R y 100 R, tapones de clorobutilo gris de 13 y 20 mm y sellos de aluminio y plástico de 13 y 20 mm. La metodología empleada se encuentra en el PNO 05A.036 "Operación de las máquinas llenadoras FVF 5060 de 7000 v/h. **Resultados y Discusión:** Se exponen los principales avances tecnológicos de las nuevas máquinas y como impactan en la producción. Se muestran los lotes fabricados en la línea de 7 000 A desde su puesta en marcha hasta el 2021. Durante este período no se han obtenido lotes no conformes por esterilidad asociados a contaminación durante el llenado. Se observa un gradual aumento de los rendimientos operacionales, relacionado con las nuevas tecnologías presentes en este equipamiento y se hace referencia a las principales intervenciones a través de los guantes y con puertas abiertas, evidenciando el correcto funcionamiento del RABS. Es importante destacar que, en las validaciones efectuadas, donde se tienen en cuenta las principales intervenciones del personal en Grado A, tampoco se han detectado unidades contaminadas. **Conclusiones:** Desde la puesta en marcha de las nuevas máquinas llenadoras no se han obtenido lotes no conformes por esterilidad durante el llenado. Se demuestra que este equipamiento con tecnología de avanzada mantiene un impacto positivo en la etapa de llenado aséptico de la PPP2.

## Llenado Aséptico de Interferón alfa 2b humano recombinante en la Planta de Productos Parenterales 2

Álvarez M, Pérez L, Pérez H, Pérez JC, Álvarez M, Chuy L, Reyes MC, Seuret N, Rodríguez L, Allen Y, Hernández JL, Roben Y, Rodríguez A.

Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba

Email: marisol.alvarez@biocen.cu

**Introducción:** En la Planta de Productos Parenterales 2 (PPP2) del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) se realiza el llenado aséptico de parenterales de bajo volumen, un ejemplo de esto lo constituye el Interferón alfa 2b humano recombinante líquido. Debido a la pandemia de la COVID-19, la demanda de este producto aumentó, por lo que fue necesario incrementar su producción. **Objetivo:** Evaluar la producción de Interferón alfa 2b humano recombinante líquido 3M en la línea de 7 000 A en el período 2020-2021. **Materiales y Métodos:** Se emplean balones de nitrógeno y como materiales de envase primario: viales 2R (ESP 2206), Tapón gris clorobutilo de 13 mm (ESP 2101), Sello de aluminio y plástico flip top azul 13 mm (ESP 21183). La metodología aplicada se encuentra descrita en el PNO 05A.036 "Operación de las máquinas llenadoras FVF 5060" y los rendimientos operacionales analizados fueron los de la campaña con mayor cantidad de lotes realizados. **Resultados y Discusión:** En este período de tiempo se realizaron un total 95 lotes de llenado, donde todos resultaron conformes. Al comparar a través de un gráfico la cantidad de viales procesados en este período de tiempo con la procesada en los dos años anteriores se observó que hubo un incremento marcado de la producción, ya que representó el 96% de la producción total, de este producto, en los últimos cuatro años. Como parte del proceso de mejora continuas e implementó un sistema que permite colocar 4 balones de gas, esto evita presentar paradas durante el proceso por la sustitución del balón de nitrógeno y conjuntamente evita rechazo de viales por esta causa. Esta mejora en conjunto con una mayor familiarización de los operarios en el llenado aséptico de productos que requieren dispensación de gas ha permitido incrementar los rendimientos operacionales históricos hasta un 93,63%. En la campaña más extensa se observó que los rendimientos sobrepasaron este valor. La producción se encuentra licenciada y tiene el certificado GMP. **Conclusiones:** Se obtuvieron resultados satisfactorios en la producción de Interferón alfa 2b humano recombinante líquido, lo que permitió cumplir a BioCen sus compromisos productivos con la calidad requerida en estas producciones.

## Impacto de la liberación del IFA de Biomodulina T en la salida de producto utilizados en el enfrentamiento a la Pandemia

Allen BM, Caraballo M, Cabrera C, Rodríguez A, Perea Y, Odelin M.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: allen@biocen.cu

**Introducción:** La documentación es una parte esencial en la Industria Biofarmacéutica, siendo la principal evidencia que demuestra el cumplimiento todas las actividades y/o procesos exigidos por la autoridad regulatoria (CECMED). En BioCen para la fabricación del Ingrediente farmacéutico Activo (IFA) de la Biomodulina T(BMT) en la Planta de Ingredientes Activos, producto con impacto utilizado en la batalla de la Covid-19, cuenta con un sistema documental que describe cada etapa y proceso que se realiza. El objetivo de este trabajo fue establecer una metodología que permitió reducir el tiempo de revisión de la documentación del expediente de lote del IFA de BMT en la Planta de Ingredientes Activos. **Materiales y Métodos:** Se utilizó elPNO02.131 "Operación del centro de Documentación de la Planta de producción de Ingredientes Activos" y el PNO 01.051" Control de documentos". **Resultados y Discusión:** Se realizó una metodología que incluye un diagrama de operación para la revisión de la documentación del proceso y una lista de chequeo con los tiempos establecidos. Con la metodología se redujo el proceso de revisión y entrega de la documentación al grupo de Liberación de Lotes, de 25 días hábiles a 20 días, teniendo en cuenta la relación: día de entrada del expediente al departamento de documentación de la planta / día de terminación del proceso productivo; alcanzando un índice de eficacia de 4,7. En el año 2021 se liberaron 41 lotes de IFA de Biomodulina T que se traducen en 1 024 753 unidades entregadas al Sistema de Salud Nacional. **Conclusiones:** La metodología establecida redujo el tiempo de revisión de la documentación del IFA de BMT, lo que permitió la liberación del IFA en un menor tiempo y contar con el producto utilizado en el enfrentamiento a la pandemia.

## Validación de la integridad de datos del Sistema Computarizado de los Fermentadores de 150/900L

Machado J, Blanco AC, Sanabria M, Barnet M  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: jesus.machado@biocen.cu

**Introducción:** Debido a los requisitos establecidos por las entidades regulatorias a nivel mundial, fueron instalados durante el 2021 en la Planta de Ingredientes Activos (PIA) de BioCen nuevos Fermentadores de 150/900L diseñados para el cultivo de células de bacterias y levaduras. Estos fermentadores están acompañados de un sistema computarizado que permite realizar la medición y control de los parámetros fundamentales de operación del proceso de fermentación de forma automática, de modo que el software de este sistema cumpla con la regulación 21 CFR Parte 11 emitida por la FDA. Este trabajo tiene como objetivo verificar la integridad de la información proporcionada por el software de los fermentadores de 150/900L de modo que los registros electrónicos y firmas electrónicas cumpla según los principios ALCOA+. **Materiales y Métodos:** GAMP5, manuales de usuario y PNO's. Se chequearon las guías y pruebas a realizar emitidos por FDA, PIC/S y MHRA que establecen los principales requisitos en un sistema informático para asegurar la integridad de datos en una industria farmacéutica. **Resultados y Discusión:** Se pudo verificar que la información proporcionada y visualizada por el software (cifras, estadísticas, gráficos, etc.) se muestra de forma legible y comprensible, en correspondencia con la información original obtenida del sistema, además de que no puede ser modificada ya que cuenta a su vez con una firma digital autorizada y acompañada de un certificado digital emitido por la Autoridad Certificadora Raíz perteneciente al Ministerio del Interior (MININT), con clave de protección encriptado que evita que la información proporcionada en formato .PDF pueda ser modificada. También se comprobó la seguridad

para el acceso al software, el registro de todos los eventos ocurridos en el AuditTrail, la generación de las alarmas y todas aquellas situaciones que funcionan bajo condiciones normales de operación. **Conclusiones:** El sistema para el control de los Fermentadores de 150/900L permite asegurar que los datos generados en la producción sean íntegros de principio a fin del proceso garantizando una seguridad y trazabilidad de los datos electrónicos.

## **Adecuación del régimen de flujo de aire en túnel de esterilización de la línea de 12000**

Sautie A, Galindo L, Maseda R, Enriques A  
Centro Nacional de Biopreparados, BioCen.  
Email: alejandro.sautie@biocen.cu

**Introducción:** La línea de llenado de 12000 viales/h consta de varios equipos, uno de ellos es el túnel de esterilización y despirogenización. En el túnel ocurre el proceso de despirogenización de los viales previamente lavados, este túnel consta de tres zonas: precalentamiento, esterilización y enfriamiento. Para el correcto funcionamiento del túnel se hace necesario un ajuste preciso de los flujos de aire, así como su direccionalidad. El objetivo de este trabajo fue adecuar el régimen de flujo de aire en el túnel de esterilización de la línea de 12 000 viales/h. **Materiales y Métodos:** Para lograr este objetivo se utilizan: ventiladores, esclusas, compuertas, etc. La correcta combinación del trabajo de todos estos elementos posibilita la obtención de las temperaturas necesarias para lograr una correcta despirogenización de los viales. Los materiales usados fueron viales 2R del fabricante NuevaOmpi. **Resultados y Discusión:** Fueron confeccionados los procedimientos de operación y mantenimiento necesarios para llevar a cabo la operación. La combinación de ajustes de los elementos del túnel, así como las gráficas de temperaturas obtenidas, velocidades de la estera de transportación y rangos de apertura y cierre de las esclusas y compuertas permitió obtener los resultados esperados en la despirogenización de los viales. **Conclusiones:** En base a las corridas de pruebas realizadas se determinó que con los rangos de ajustes seleccionados el túnel cumple cabalmente con la función de despirogenizar los viales.

## **Escalado y producción de la Biomodulina T con la implementación del Sistema de dispensación por bombas peristálticas en la línea de 12 000 bb/h**

Viera Y, Pérez L, Álvarez M, Viera Y, Pérez L, Pérez JC, Rodríguez L, Enríquez A, Álvarez M, Hernández JL, Montané G, Hernández Y, Acevedo C, Barzaga Y, Pedroso J, Rodríguez A, Reyes MC, Sánchez VL.  
Centro Nacional de Biopreparados.  
Email: yahima.viera@biocen.cu

**Introducción:** La Biomodulina T es un producto biológico de origen natural, no hemoderivado, con acción cito-restauradora y también inmunomoduladora, al estimular la mitosis linfoblastoide y con ello normaliza la diferenciación de los linfocitos T. Por la alta demanda e importancia de este producto en la situación actual que se encuentra el país fue necesario realizar la producción a gran escala de dicho producto en la línea de 12 000 bb/h en la Planta de Productos Parenterales 3 del Centro Nacional de Biopreparados. Objetivo: Escalado y producción de la Biomodulina T en la etapa de llenado aséptico. **Materiales y Métodos:** Se emplearon como materiales de envase primarios, viales 2R, tapones de clorobutilo gris de 13 mm, sellos de aluminio y plástico tear off de 20 mm verde oscuro según presentación. La metodología empleada para el escalado se encuentra descrita en el PNO 05B.029 " Operación de la máquina llenadora FVF 5061 de 12 000bb/h". **Resultados y Discusión:** Se muestran los resultados de 66 lotes de Biomodulina T fabricados en el período de 2020-2021, en la línea de

llenado de 12 000bb/h de la PPP3, empleando los mecanismos de dispensación a partir de bomba pistón rotatorio y bombas peristálticas. Se relacionan y analizan los rendimientos obtenidos en cada uno de los llenados, donde en caso de obtenerse resultados no esperados se investigan las posibles causas y se expone el rendimiento promedio del proceso. Se exponen los resultados de los volúmenes dispensados, los cuales se observaron en control además se presentan los resultados de la inspección óptica realizada a estos lotes mostrándose la consistencia del proceso. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos y mostrados en los lotes fabricados demuestran que la fabricación del producto Biomodulina T en la PPP3 en la etapa de llenado aséptico es un proceso validado, obteniéndose lotes consistentes. Se logra garantizar la demanda nacional para un total de 1.106.918 viales conformes.

## **Sustitución de importaciones de etiquetas para productos parenterales en tiempos de Covid-19**

Mena M, Hormía D, Varela L, González GO, Sánchez L, Viña S, Delgado O, Socorro M.  
Centro Nacional de Biopreparados.  
Email: mayrim.mena@biocen.cu

**Introducción:** La etiqueta de identificación y presentación de un producto constituye un elemento fundamental en la industria biofarmacéutica, en ella se sintetiza la información necesaria para conocer un producto y su uso. Cuba a pesar de ser un país bloqueado ha sabido enfrentar la crisis epidemiológica y muestra de ello es la fabricación de nuestras propias etiquetas, resultado que se ha logrado gracias al encadenamiento productivo potenciado por el vínculo entre diferentes empresas, ejemplo de esto es el Centro Nacional de Biopreparados y el proveedor GeoCuba Villa Clara, cuya unión ha suplido la demanda de estas para poder realizar el etiquetado de los productos que se han utilizado en el protocolo de enfrentamiento a la Covid -19. El objetivo del trabajo es evidenciar la importancia de la sustitución de importaciones en nuestro país. **Materiales y Métodos:** utilizados son: vial2R, 6R, 10R y 15R; etiqueta para vial y cajuela plástica. Se emplea como método Especificaciones, PNO 05A.109 "Evaluación del material de envase por medio de pruebas tecnológicas." y PNO 05C.021 "Etiquetado semiautomático". **Resultados y Discusión:** Por el concepto de sustituir importaciones el país se ahorró más de (€)77000 si se hubieran adquiridos las etiquetas a proveedores extranjeros, sin embargo, la oportunidad de poder fabricar estas etiquetas en Cuba permitió en tiempo récord y con la calidad requerida el etiquetado de productos como Soberana<sup>®</sup>01 con 623 685 dosis, Soberana<sup>®</sup>02 10 485 023 dosis, Soberana<sup>®</sup>Plus 4 459 580 dosis y Heberon Líquido 3M 3 000 000 de unidades. **Conclusiones:** Se demostró el encadenamiento productivo entre empresas y la oportunidad de contar con un proveedor nacional evaluado para la adquisición de etiquetas de vacunas y las ventajas que trae consigo para garantizar la entrega en tiempo de las demandas productivas de la empresa, así como los beneficios económicos que representa y se cumplió con la entrega al Sistema de Salud Nacional.

## **Aseguramiento productivo en las Plantas de Productos Parenterales del BIOCEN como respuesta a la necesidad de medicamentos para la Covid-19. Resultados obtenidos**

Sánchez L, Viña S, Mena M, Varela L, González GO, Pérez H.  
Centro Nacional de Biopreparados  
Email: lazaro.sanchez@biocen.cu

**Introducción:** En las plantas de producción del BIOCEN se fabricaron 11 productos empleados para el tratamiento de la Covid-19, con un elevado estándar de calidad y demanda en los tres últimos años, lo que requiere una adecuada planificación, organización, aseguramiento productivo y de calidad. El

objetivo fue demostrar los incrementos productivos de los parenterales de bajo volumen, propios y de servicios en el último trienio, así como las acciones gerenciales implementadas para lograr resultados de producción planificados de las vacunas Soberana para el enfrentamiento de la pandemia. **Materiales y Métodos:** Para la realización de este trabajo se empleó un método de investigación teórico de inducción-deducción. Se revisó el comportamiento de las producciones de los diferentes medicamentos que formaron parte de los protocolos del MINSAP y se pusieron en práctica acciones administrativas de seguimiento. **Resultados y Discusión:** Del total del plan certificado, los 11 medicamentos producidos en el período 2019-2021 que tributaron a los diferentes protocolos de salud, constituyeron en su mayoría record productivos en la empresa, al lograrse en total 19,4 MM de unidades físicas con respecto al promedio habitual. BIOCEN, como parte de un sistema productivo diseñado por BioCubaFarma, garantizó la producción y el aseguramiento productivo de los volúmenes de las vacunas Soberana<sup>®</sup>02, Soberana<sup>®</sup>Plus y el candidato vacunal Soberana<sup>®</sup>01 necesarios para el esquema de vacunación. La aplicación de un riguroso encadenamiento entre la interacción con los clientes internos y externos, acciones inmediatas, modificaciones y decisiones administrativas a corto plazo permitieron alcanzar estos resultados. **Conclusiones:** Se alcanzaron incrementos productivos de dosis de estas vacunas empleadas en el enfrentamiento de la Covid-19. Se observó un comportamiento satisfactorio de las diferentes formas farmacéuticas en el período analizado, siendo el 2021 más productivo por superar las 16,0 MM de dosis de las vacunas Soberanas, lo cual contribuyó al avance del esquema de vacunación de tres dosis en el país.

## Implementación e impacto de las modificaciones realizadas a los Registros Maestros en las producciones parenterales

Cuevas A, Turcáz E, Pérez S, Duarte H, Quintana IM, Afonso E, Contreras Y, García DH, Sánchez M, Pérez K, Ramos R.

Centro Nacional de Biopreparados

Email: adliuquir@biocen.cu

**Introducción:** La documentación en un sistema de gestión de la calidad es un factor importante que nos permiten estandarizar los procesos que nos optimicen los tiempos y por ende contribuya a la realización ágil de las actividades, por lo que hacer de esta actividad un proceso sencillo y rápido es de vital importancia. Por esta razón y como parte de la mejora continua que se requiere para cumplir con estándares internacionales cada vez más exigentes se propuso como objetivo analizar el impacto de las modificaciones realizadas a los Registros Maestros en las producciones parenterales. **Materiales y Métodos:** Se utilizó como herramientas la técnica de trabajo en grupo, resultados de auditorías, modificaciones implementadas en procedimientos del sistema documental, consulta de documentos externos y regulaciones existentes. **Resultados y Discusión:** Se realizaron modificaciones al PNO 01.761 Redacción contenido y formato de los documentos, que rige el sistema de Gestión Documental actualizándose el formato de aprobación de los Registros Maestros donde se le incorporó la firma del especialista en Documentación que lo aprueba y la Fecha de vigencia del registro, además en el PNO 01.051 Control de Documentos se modificaron los niveles de aprobación de los registros maestros lográndose minimizar los tiempos de aprobación por concepto de firmas y en el PNO 01.073 Redacción, contenido y formato de los Expedientes Maestros se derogó el AC 1934 Aprobación de los Registros Maestros de Producción, donde se aprobada y se le daba vigencia a los Registros Maestros en cada uno de los Expedientes Maestros existentes, con esta modificación se logró un ahorro significativo en el consumo de papel por este concepto. **Conclusiones:** Se redujo el tiempo de aprobación y puesta en vigor de los Registros Maestros de 30 a 5 días como promedio, dando una respuesta más rápida a los usuarios, permitiendo su implementación en las áreas productivas de forma inmediata, además los usuarios pueden visualizar la fecha de vigencia y se logró una disminución significativa del consumo de hojas por concepto de reproducción del AC 1934 para

cada Expediente Maestros donde se aprobaban y se le daba vigencia a los Registros Maestros aprobados.

## **Retrofit de las cgd1, cgd2, cerdas de media tensión y grupos electrógenos**

González E, Hernández M, Reyes JE, García I, Morejón SA, Alfonso JL, Izquierdo JC.

Centro Nacional de Biopreparados

**Email:** edisbel.glez@biocen.cu

**Introducción:** El Centro Nacional de Biopreparados cuenta con el Área de Electroenergética en la cual se encuentran los siguientes equipos, dos centros generales de distribución (CGD), siete cerdas de media tensión y tres grupos electrógenos, para el buen funcionamiento de los equipos eléctricos del centro se necesita que estos estén en el modo de automático. **Materiales y Métodos:** Los materiales usados fueron los dedicados para estos sistemas PLC Siemen, Interruptores Schnaider, barras Linergy, grupos Himoinsaentre otros, el método fue el de retrofit dentro de los armarios existentes en el área de electroenergético. **Resultados y Discusión:** Se realizaron todas las pruebas para el funcionamiento automático del sistema, las transiciones cerradas, los arranques de los grupos en ausencia de energía del servicio eléctrico nacional, vías libres a los transformadores de 13 kVA etc. Los resultados obtenidos en el proceso de puesta en marcha fueron mejores de los esperados con un black out de solo 12 segundos en el momento de la inda del servicio eléctrico nacional. En el Scada se recogen todos los parámetros eléctricos del sistema para un mejor acomodo de cargas en el centro. **Conclusiones:** En base a las pruebas realizadas al equipamiento y el cumplimiento de las premisas establecidas en los requerimientos de usuario, se obtuvieron mejoras considerables para los equipos de las plantas productivas ya que las oscilaciones se redujeron a la mitad ya que al regresar la energía eléctrica los grupos electrógenos se sincronizan con la red y esta vez el centro no se percata del cambio de los grupos a la red eléctrica, mejorando así los procesos asépticos del centro y minimizando las perdidas por concepto de fluctuaciones eléctricas.