

Mejora tecnológica del proceso de llenado aséptico para la producción de la vacuna Antihepatitis B recombinante

Lianet Chuy-Ramón^{1,2*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6569-8847>

Lourdes Zumalacarregui-de Cárdenas^{2**} ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6921-737X>

Tamara Lobaina-Rodríguez¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2725-672X>

Humberto Pérez-de la Concepción¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2022-1930>

¹ Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba.

² Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”, Cuba.

email: lourdes@quimica.cujae.edu.cu; lianet.chuy@biocen.cu

Frente a la creciente demanda de producción de la vacuna Antihepatitis B recombinante, constituye un reto para el Centro Nacional de Biopreparados aumentar la fabricación del producto, para lo cual el proceso de llenado aséptico requirió de una inversión. En el trabajo se presenta la selección de la nueva máquina llenadora y se calculan los indicadores económicos asociados a la inversión, la que se recupera en el cuarto año con una ganancia de \$2.655.300. Luego de la inversión se evaluó el desempeño de la nueva máquina y se comparó con los resultados anteriores a la inversión. Se compararon los valores de volumen dispensado por vial, velocidad de llenado, rendimiento operacional, principales defectos detectados en los lotes de llenado, tiempo promedio de llenado de un lote, costo de producción y comportamiento del monto resarcido al cliente por rechazos de producto. El volumen dispensado por vial resulta más exacto, reduciendo las pérdidas de producto. La velocidad de llenado aumenta 1,7 veces respecto a la máquina anterior. El rendimiento operacional aumenta en un 13,63%. Disminuyen los rechazos de producto en 40.897 viales, representando un ahorro de \$24.538 ingresados en 73 lotes producidos. Se ahorra en energía eléctrica un total de \$14.718 en un mes. El costo unitario del proceso de llenado disminuye en 0,0648 \$/vial.

Palabras clave: vacunas; hepatitis B; tecnología.

Introducción

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos para la calidad del producto. El éxito en el proceso productivo en gran parte depende de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La garantía de calidad reviste una especial importancia y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.⁽¹⁾ Cuba se encuentra cada día más cerca de alcanzar una inmensa meta: eliminar el virus de la hepatitis B en su población. En estos momentos, gracias a las estrategias de vacunación con la vacuna Antihepatitis B recombinante (Heberbiovac HB) establecidas por el Ministerio de Salud Pública, todos los cubanos menores de 35 años están inmunizados contra el virus de la hepatitis B, logro de la ciencia y de la salud pública anhelado por muchos en otras latitudes y en cuya historia van la impronta y la visión de un

hombre desvelado por la ciencia: Fidel.⁽²⁾ El producto se encuentra registrado en 35 países de Latinoamérica, Europa, Asia y África.⁽³⁾ Las etapas iniciales de producción (fermentación, ruptura y purificación) se realizan en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, y las etapas finales (formulación, llenado aséptico, inspección óptica y envase), hasta el producto listo para comercializar se concluyen en el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen).

El llenado aséptico es la operación donde se realiza la dispensación del producto en viales previamente lavados, esterilizados y despirogenizados, operaciones que se realizan en áreas controladas. El vial con producto se desplaza a la estación de taponado y retape, para luego recibirse en un local independiente. El desgaste sistemático del equipamiento actualmente instalado y las limitaciones en cuanto a diseño y operación, que resultan insuficientes en la actualidad según los requisitos regulatorios, tienen una repercusión significativa en

* Ingeniera Química. Tecnólogo superior nivel 2.

**Doctor en Ciencias Técnicas, Profesor Titular.

los defectos del producto final. Aproximadamente el 10% del total de viales procesados resulta rechazado, lo que dificulta el cumplimiento de la demanda actual y proyección futura de ventas. Es por ello que se requiere la sustitución de la máquina llenadora por una que cumpla con los requisitos regulatorios actuales y con la que se garantice la calidad del producto, el cumplimiento de la demanda y el plan de exportaciones de Heberbiovac HB. Por otra parte, el uso de los sistemas de barrera de acceso restringido proporciona una mejor protección del producto en comparación con los sistemas tradicionales y ofrece una alternativa viable a los aisladores y salas limpias. Posibilita una barrera aerodinámica sobre una zona de proceso crítica, con un acceso más fácil durante las intervenciones.^(4,5)

De aquí que el objetivo del presente trabajo sea analizar la factibilidad de implementar mejoras tecnológicas en las operaciones de formulación y llenado de la vacuna Heberbiovac HB que se produce en BioCen.

Materiales y Métodos

Para sustituir la tecnología instalada para el llenado de los viales se identificaron los requisitos de especificaciones de usuario (REU), en correspondencia con las necesidades del BioCen como productor, de las características de las instalaciones y los aseguramientos disponibles. La especificación describe los requisitos mínimos que debe cumplir el proveedor en cuanto al diseño, fabricación y suministro de una máquina llenadora selladora automática, para reemplazar la ya existente.

Análisis de factibilidad

Se realizó el estudio de factibilidad para la adquisición del equipamiento, analizándose la proyección futura de ventas y teniendo en cuenta que el equipamiento de llenado no es dedicado para Heberbiovac HB.

Como punto de partida del análisis se consideraron las ventas en el año anterior a la inversión, así como los costos de operación en el primer año de la puesta en marcha, en que la planta operara al 50% de la capacidad, teniendo en cuenta que es el año de realizar validaciones e inspecciones para la obtención de la licencia.

La inversión se realizó en dos períodos pidiendo préstamo al banco, con una tasa de interés de 12% y una tasa de impuestos de 35%.

Comparación de los controles de proceso y parámetros de desempeño antes y después de la inversión. Evaluación de los defectos detectados en inspección óptica

Se compararon 73 lotes de producto final antes y después de realizada la inversión en cuanto al volumen en el vial, utilizando los protocolos que brinda la máquina y aplicando cálculos de promedios.

Se calculó la capacidad real de la máquina teniendo en cuenta la cantidad de viales llenados por hora, obtenidos igualmente de los protocolos impresos que brinda el equipo. Se evaluó, además, el rendimiento operacional del proceso y se comparó con el anterior, utilizando la ecuación 1:

$$\text{Rendimiento real(\%)} = \left[\frac{\text{cantidad de viales llenados} + \text{mermas planificadas}}{\text{cantidad de viales esperados}} \right] \times 100$$

Se obtuvieron los resultados de 73 lotes de producto llenado después de realizar la inversión y se compararon con 73 lotes de llenado antes de la compra del equipamiento, en cuanto a los defectos en el llenado detectados en la inspección óptica al 100% de los viales. A partir de la clasificación de los defectos resultantes del proceso de inspección, se realizó el procesamiento de los resultados mediante un diagrama de Pareto⁽⁶⁾ realizado con el software STATGRAPHICS Centurion XVI Versión 16.2.04.

Evaluación del impacto sobre la eficiencia y relación beneficio – costo

Se analizó el aumento o disminución del consumo de los portadores energéticos con la puesta en marcha de la nueva tecnología. Para ello se tuvieron en cuenta los tiempos de proceso en los 73 lotes analizados y el consumo de energía eléctrica según la ecuación 2:

$$It = \frac{Et}{Yt}$$

Donde: It: Intensidad energética para el tiempo t (Joules/Producto).

Et: Energía utilizada en el desarrollo del producto para el tiempo t (Joules).

Yt: Cantidad de producto elaborado en el tiempo t.

Se recalculó la ficha de costo del producto y se comparó con el costo unitario anterior. La comparación se realizó para iguales tamaños de lote (51.000 viales). Se tuvieron en cuenta los tiempos de llenado antes y después de ejecutar la compra, así como la energía eléctrica y el

salario asociado al proceso, que fueron las variables que tuvieron cambios.

Cuando se producen pérdidas, el cliente reclama según el precio de venta del producto en el mercado, ya que es el monto dejado de ingresar por haber incurrido en rechazos durante la producción. Es por ello que se realizó el análisis del ahorro por concepto de pérdidas del cliente, teniendo en cuenta los rechazos del proceso de llenado y el precio de venta del producto.

Para evaluar la relación beneficio/costo (RBC) se calculó la relación incremental, la cual es una técnica importante dentro del ámbito de la teoría de la decisión. El análisis se realizó suponiendo que se deseara mantener el nivel de producción de viales actualmente con la alternativa implementada, y teniendo en cuenta el pago al cliente por concepto de pérdidas reales antes y después de la inversión.⁽⁷⁾

Resultados y discusión

Los REU determinaron la necesidad de una máquina de velocidad teórica de 7.000 viales/h, con alimentación automática y sistema de control de pesada en línea. Estas especificaciones corresponden a una máquina de la serie FVF 5060 de Bausch + Ströbel. La misma cuenta con sensores y estaciones de rechazo, así como una pared divisoria de plástico transparente entre las estaciones de taponado y de retape y facilidad de medición de partículas, de manera que cumple con los requisitos regulatorios actuales. Con el nuevo equipo se logran independizar las estaciones del proceso; la máquina es una barrera de contención entre el producto y el operario, que representa la principal fuente de contaminación.

Por otra parte, esta máquina usa el llenado gravimétrico basado en la tecnología de pesaje (que es mucho más preciso que cualquier otra técnica de medición y llenado) con independencia de su conductividad, contenido en sólidos o velocidad de caudal. Asimismo, permite llenar envases con una precisión extrema. De este modo, se puede reducir al mínimo el sobrellenado de seguridad (que es costoso) con el consiguiente ahorro, lo que puede ser considerable en el caso de productos de alta calidad o valor.⁽⁸⁾

El costo de adquisición del equipamiento tecnológico de acuerdo a los REU asciende a \$ 1.336.500, valor que incluye los costos de prueba en fábrica y en sitio, calificación de instalación, de operación y desempeño, así como toda la documentación y entrenamiento del personal para la puesta en marcha. El cálculo del valor

actual neto arrojó \$ 2.655.300, la tasa interna de retorno es de 45% y el período de recuperación de la inversión es 3,7 años. Estos indicadores económicos avalan la decisión de realizar la inversión de la máquina llenadora.

Una vez realizada la inversión, se procedió a la evaluación del desempeño de la máquina y su comparación con los resultados anteriores a la inversión. Se compararon los valores de volumen dispensado por vial, velocidad de llenado, rendimiento operacional, principales defectos detectados en los lotes de llenado, tiempo promedio de llenado de un lote, costo de producción y comportamiento del monto resarcido al cliente por rechazos de producto.

En el análisis del volumen dispensado por vial antes y después de la inversión, se obtuvieron valores de sesgo y curtosis estandarizados muy alejados del intervalo de -2 a 2, por lo que puede afirmarse que las muestras de datos no siguen distribuciones normales. Se realizó una prueba de comparación de medianas utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis. Esta prueba dio como resultado un Estadístico = 53,1704 con un valor $p = 0$ por lo que puede afirmarse con un 95% de confianza que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medianas. Existe una disminución de la media de volumen dispensado por vial, lo cual es resultado del ajuste con que cuenta la nueva máquina, por lo cual las bombas limitan su recorrido de manera automática y, por tanto, no se dispensa producto extra en el vial, además de que los sensores de rechazo por volumen fuera de intervalo, rápidamente permiten el autoajuste de las bombas. Esta es una ventaja significativa de esta máquina respecto a la anterior que se revierte en una mayor productividad.

El comportamiento de las velocidades de llenado antes y después de ejecutada la inversión, se muestra en la Figura 1, donde se evidencia el considerable aumento que lote a lote ha mostrado la nueva máquina llenadora.

Se observan casos puntuales de menor rendimiento, los cuales están dados por incidencias ocurridas durante los procesos que retardaron la terminación de los mismos. De manera general, hay un aumento de 1,7 veces respecto a la velocidad de la máquina anterior. Esto implica menos tiempo de proceso para llenar aproximadamente la misma cantidad de unidades. Con la máquina anterior se necesitaba casi el doble del tiempo para procesar el lote que con la máquina actual y el producto final se obtenía con una gran cantidad de defectos, a rechazar en la siguiente etapa.

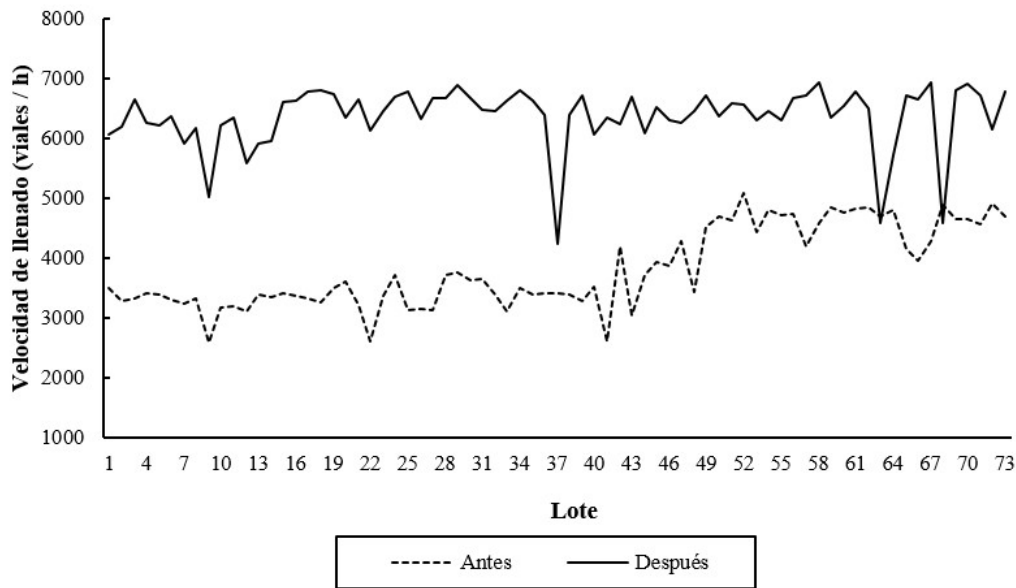


Fig. 1. Velocidad de llenado por lote antes y después de la inversión.

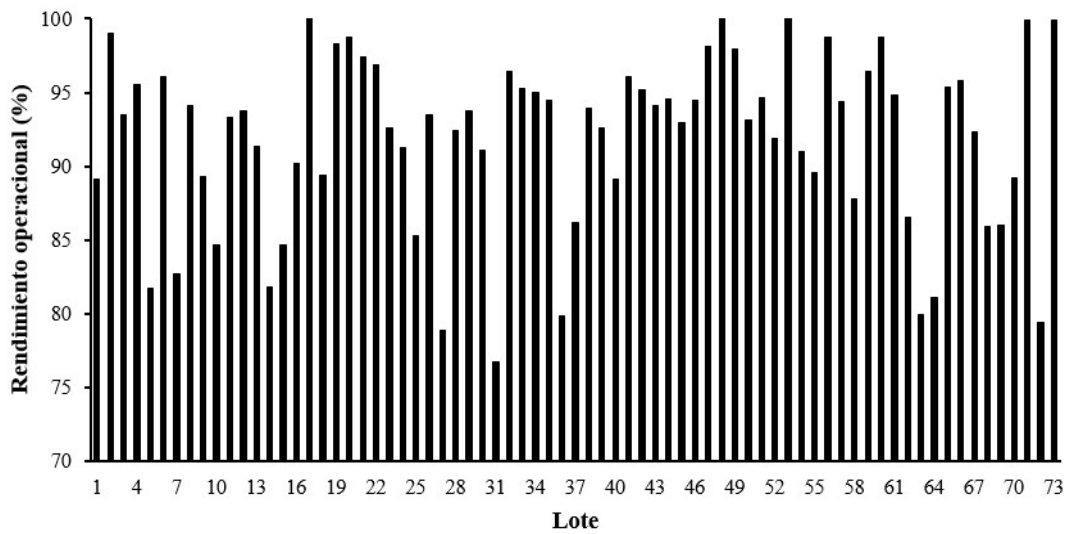


Fig. 2. Rendimiento operacional de llenado después de la inversión.

En la Figura 2 se muestra el gráfico de barras con los valores de rendimiento operacional después de puesta en marcha la nueva máquina.

Puede observarse que la mayoría de los lotes se encuentran por encima del 85% de rendimiento operacional. Calculando el rendimiento promedio y comparando con el obtenido en los 73 lotes antes de realizar la inversión, se obtiene:

$$Rend.operacional_{después\ invertir} = 91,8 > Rend.operacional_{antes\ invertir} = 78,25\%$$

Se aprecia un considerable aumento de la eficiencia del proceso después de ejecutar los procesos en la nueva

máquina llenadora, por lo que se concluye que hay un aumento significativo de la capacidad productiva, con la consecuente disminución de pérdidas durante los procesos.

Para identificar los principales defectos encontrados después del llenado aséptico al utilizar la máquina anterior y la nueva, obtenida con la inversión, se presenta la Figura 3.

Antes de realizar la inversión, se contabilizaron 112.219 viales rechazados y puede observarse (Fig. 3A) que el defecto mayoritario es el retape defectuoso (RD) representando el 22% del total rechazado (24.672 viales

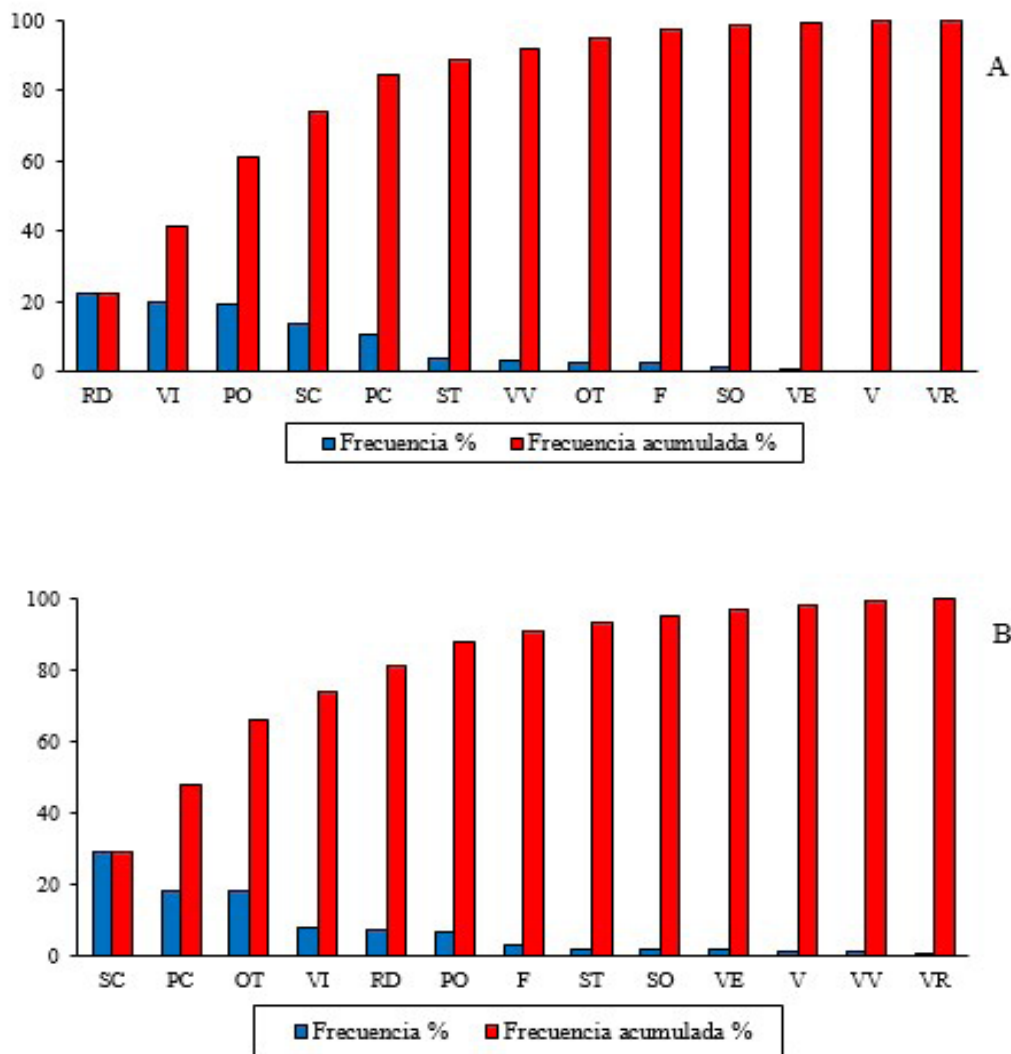


Fig. 3. Diagramas de Pareto de defectos encontrados después del llenado aséptico antes (A) y después (B) de realizada la inversión. RD: Retape defectuoso. OT: Viales marcados u otros defectos “cosméticos”. PC: Partículas coloreadas. VI: Volumen incompleto. VE: Volumen en exceso. F: Fibras. ST: Sin tapón. VV: Viales vacíos. V: Vidrios. VR: Viales rotos. PO: Película oscilante. SC: Solución clara. SO: Solución oscura.

rechazados), lo que está dado por desajustes frecuentes de la zona de los retapadores. Los volúmenes fuera de intervalo (VI) son también defectos mayoritarios y se deben a la ausencia de celdas de pesada automática en la máquina anterior. Otros defectos relacionados con el funcionamiento de la máquina llenadora son: volumen en exceso (VE), debido a la ausencia de celdas de pesada en la máquina anterior; viales sin tapón (ST), debido al desgaste de la tambora de tapones; viales vacíos (VV), relacionados con la no dispensación de producto en viales que continúan su curso a través del sistema de transporte y se rechazan en la siguiente etapa; viales con vidrios (V), debido a rotura de viales en el interior del túnel de esterilización - despirogenización, o durante su paso a través de las estaciones de la máquina que

desprenden restos de vidrio que se introducen en el interior de otros viales; viales rotos (VR) debido a rotura del fondo o rayaduras bien marcadas en el cuello, que al no ser detectadas por sensores dentro de la llenadora, prosiguen su transporte y se rechazan en la máquina especializada en inspección óptica; y otros (OT) que se definen como defectos cosméticos como rayaduras menores en el cuerpo del vial o manchas provenientes de la fábrica, que se rechazan en la inspección óptica. Los defectos VE, V y VR han sido los de menor influencia, tanto antes como después de adquirida la máquina.

Otras causas independientes del funcionamiento de la máquina se analizan por su influencia en el análisis de defectos. Entre ellas se encuentra el defecto película oscilante (PO), que mayoritariamente se debe a generación

de partículas durante el proceso de formulación y/o de llenado y puede deberse a defectos en los filtros del túnel de esterilización-despirogenización (etapa previa al llenado de tratamiento de los viales). También puede relacionarse con la generación de partículas de los filtros del local de formulación y llenado, el desprendimiento de partículas generadas por los uniformes o materiales utilizados en el proceso y por intervenciones incorrectas de los operarios durante el procesamiento aséptico. El defecto soluciones claras (SC) está dado por problemas durante la agitación del producto en el área de llenado.

Los agitadores reciben mantenimiento preventivo, sin embargo, es posible que se mueva el selector de velocidades con la influencia del tanque que contiene la bolsa con producto ya que el agitador es más pequeño y queda cubierto por el tanque, o que, debido a oscilaciones eléctricas, sedimente el gel y al ser la extracción por arriba, se obtengan soluciones claras.

Para la máquina anterior, los defectos RD y VI, que dependen completamente del equipamiento y PO y SC que no dependen de la máquina llenadora, representan el 74% de defectos detectados y afectan la calidad del producto final, por lo que se debe demostrar que el nuevo equipamiento es capaz de disminuir estas incidencias y, por ende, el riesgo a la calidad.

Después de realizar la inversión de la nueva máquina, el total de viales defectuosos fue 54.240, valor inferior al obtenido con la máquina anterior, lo que evidencia la mejora sustancial de calidad del proceso productivo, con la consecuente disminución de las pérdidas por defectos. Como puede observarse en la Figura 3B, los defectos predominantes ahora son SC, partícula coloreada (PC) y OT, representando el 66% del total de defectos detectados. El defecto RD que era mayoritario anteriormente, ahora se presentó en 4.044 viales y representa 7,5%. El defecto VI también disminuyó representando el 7,8%.

Después de realizada la puesta en marcha de la máquina nueva, se siguen detectando SC por paradas de los agitadores, por tanto, debe existir mayor recurrencia de los mantenimientos preventivos y mayor accionar de los

obreros en cuanto a la vigilancia del sistema de agitación. El defecto PC se debe a cambios de temperatura del producto debido a entradas y salidas de cámara fría, ya que en una bolsa de 200 L pueden realizarse hasta cuatro lotes de llenado. Por ello es posible que se generen aglomerados de proteínas o del gel, que se colorean por el aumento de temperatura. Este defecto puede aparecer esporádicamente en algunos lotes y todos los viales en que se detecta, se rechazan durante la inspección óptica, demostrándose en los ensayos de calidad, que no se afecta la calidad ni seguridad del producto final.

Los defectos categorizados como OT, se deben a defectos en los viales, llamados cosméticos, que son mayoritariamente ralladuras en el cuello o en el cuerpo y que no dependen del equipamiento de llenado. Los defectos mayoritarios, en este caso, son menos graves que los que se detectaban anteriormente, y ejercen una menor influencia en cuanto a afectación a la calidad del producto. Por lo tanto, con la sustitución del equipamiento se demuestra que disminuyen los rechazos de producto, siendo mucho menos frecuentes los directamente relacionados con el funcionamiento de la máquina llenadora.

El tiempo promedio de llenado calculado es de 13,3 horas para una cantidad de viales obtenidos de 51.000, antes de realizado el cambio. Después de ejecutada la inversión, se llenan alrededor de 40.838 viales como promedio, en un tiempo medio aproximado de 6,3 h. El tiempo de duración de los llenados disminuye tras la puesta en marcha del nuevo equipamiento. Para comparar los resultados se consideró que se mantiene constante la cantidad de unidades a producir en la nueva máquina llenadora, de donde se requerirían 8,02 h para el llenado de 51.000 viales. La intensidad energética, calculada según la ecuación 2, se presenta en la Tabla 1.

Evidentemente el uso de la nueva máquina, representa un ahorro desde el punto de vista energético ya que se realiza la misma cantidad de unidades en un menor tiempo, aproximadamente 1,66 veces más rápido, ahorrándose 0,0096 \$/MW por cada vial llenado. En un período de un mes, el ahorro es de aproximadamente

Tabla 1. Valores de intensidad energética antes y después de la inversión.

	Viales	Tiempo (h)	Intensidad energética \$(/MW. vial)
Intensidad energética por vial llenado antes de invertir	51.000	13,30	0,0240
Intensidad energética por vial llenado después de invertir	40.838	6,30	0,0142
Intensidad energética por vial llenado después de invertir	51.000	8,02	0,0144

\$14.718. Por lo tanto, la sustitución constituye una mejora desde el punto de vista de ahorro de portadores energéticos.

Al calcular el costo de producción, se obtuvo un costo unitario después del cambio de 0,7237 \$/vial, mientras que antes de la compra de la máquina, el costo unitario era de 0,7885 \$/vial. Se observa una disminución en el costo unitario de producción, lo cual está determinado por el tiempo de operación, que disminuye en casi 5,5 h. Esto a su vez, hace que disminuya el monto por salario de los operarios dedicados al proceso, a pesar de que es muy elevado el monto por depreciación, teniendo en cuenta que es una máquina nueva. Es por ello que disminuye el costo del producto en un 8,22% aproximadamente.

El comportamiento del monto resarcido al cliente por rechazos de producto, se muestra en la Figura 4. El precio de venta del producto para exportación es de 0,60 \$/vial. Realizando el cálculo según las pérdidas antes y después de la inversión en el equipamiento de llenado, se incurrió en un pago de \$67.331 por concepto de pérdidas antes de invertir, y de \$42.793 después de

invertir, constituyendo un ahorro de aproximadamente \$24.538.

Los datos del nuevo equipamiento corresponden al primer año después de puesta en marcha la máquina, por tanto, se encuentran incluidos los posibles errores del personal durante su entrenamiento, por ejemplo, intervenciones durante los procesos para realizar ajustes que pudieron derivar en mermas no planificadas. Otra causa es la ausencia en los primeros seis meses de un compresor capaz de responder a la demanda de aire comprimido de la nueva máquina llenadora, lo cual provocaba paradas del proceso, reportándose mermas no planificadas por esta causa, que, a pesar de ser independiente del funcionamiento propio de la máquina, influye en la eficiencia y, por tanto, en las pérdidas.

El resultado del cálculo de la razón incremental beneficio/costo se muestra en la Tabla 2.

Como puede observarse, los ingresos para el proceso después de la inversión son superiores a los del proceso anterior en un 24,4%, y la RBC incremental es negativa y mayor que 1 para el nuevo proceso, lo que demuestra que esta es una alternativa superior al compararla con la anterior.

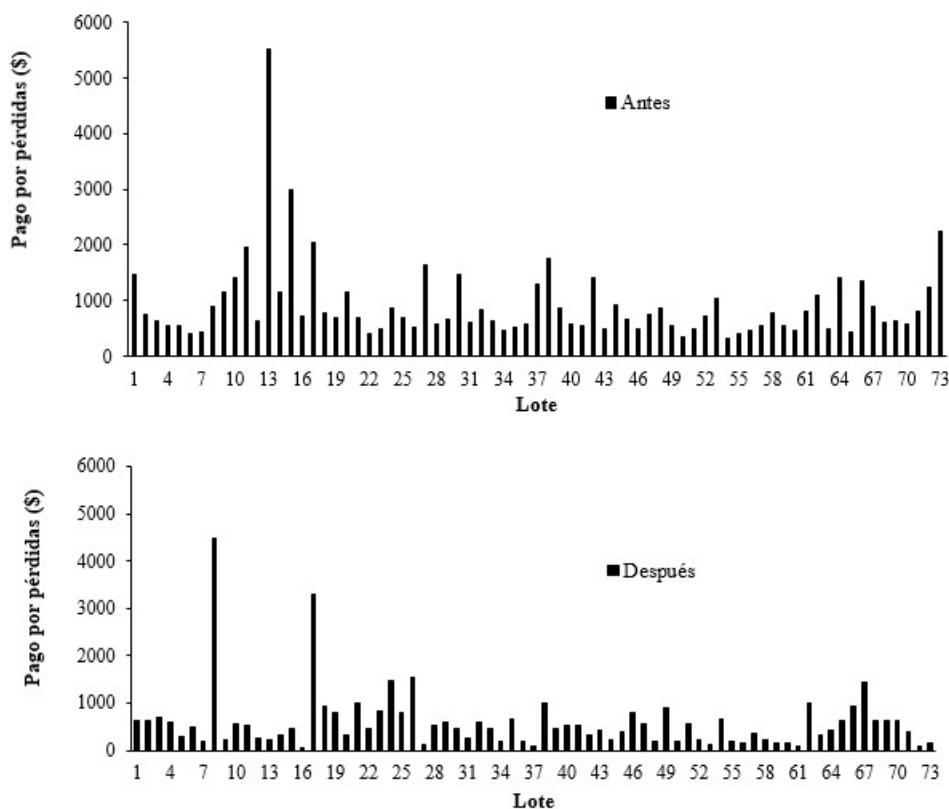


Fig. 4. Comportamiento de los pagos al cliente por concepto de pérdidas antes y después de realizada la inversión en el equipamiento de llenado aséptico.

Tabla 2. Razón incremental beneficio/costo.

	Antes de la inversión	Después de la inversión
Ingresos (\$)	100.669	125.207
Costo de producción de 280.000 viales/semana	449.204	431.060
ΔB	-	-24.538
ΔC	-	18.144
RBC incremental	-	-1,35

Conclusiones

La máquina llenadora adquirida por un precio de \$1.336.500, es capaz de cumplir con los requisitos regulatorios actuales y demuestra una mejora tecnológica en cuanto a diseño, rendimiento operacional, capacidad productiva, disminución de rechazos y volumen dispensado. La inversión se recupera en el año 4 después de puesta en marcha la máquina. La comparación de los defectos detectados en la inspección óptica, demostró que los defectos que eran predominantes anteriormente, no constituyen ahora rechazo. Hay un ahorro de la intensidad energética de 0,0217 \$/(MW.vial) lo que representa alrededor de \$15.000 ahorrados en un mes de trabajo. El costo unitario por vial llenado disminuyó, debido a la reducción de la intensidad energética asociada al proceso, así como al tiempo de trabajo para producir igual cantidad de unidades y al correspondiente salario de los trabajadores vinculados a la producción. Se ahorra un total de \$24.538 por concepto de pérdidas de producto resarcidas al cliente, y con el análisis de beneficio/costo se evidenció lo ventajosa de la alternativa.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Roles de autoría

Lianet Chuy Ramón realizó la conceptualización de la investigación, el trabajo experimental, el análisis de datos y redactó el informe final.

Lourdes Zumalacárregui de Cárdenas realizó la conceptualización de la investigación y el análisis de datos, supervisó el desarrollo del trabajo y fue la responsable de la revisión del informe final.

Tamara Lobaina Rodríguez realizó la supervisión del trabajo y participó en la revisión del informe final.

Humberto Pérez de la Concepción, en los inicios del trabajo se responsabilizó con la administración del

proyecto, participó en el análisis de datos y en la revisión del informe final.

Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final de este manuscrito.

Referencias

1. Yáñez B, Martínez Y, González Y, Figueroa R, Pérez J, Hechavarría JA, et al. Buenas prácticas para la fabricación de productos estériles. En: Pérez-Cristiá RB y Colectivo de Autores. Buenas Prácticas Farmacéuticas. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED);2017.p. 102-41.
2. Hernández JC. Medicina cubana contra una hepatitis. Diario Juventud Rebelde.2018 Ene 13. Disponible en: www.juventudrebelde.cu/suplementos/en-red. (Consultado en línea: 20 de enero 2020).
3. Rodríguez-León N. Biotecnología Cubana una industria de excelencia. [monograph on the Internet]. España: Grupo Excelencias;2010. Disponible en: <https://www.revistasexcelencias.com/excelencias-turisticas-cuba-america-latina-nuevas-realidades/industria/biotecnologia-cubana-una-indus/>. (Consultado en línea: 12 de diciembre de 2019).
4. García G. Áreas estériles tradicionales contra sistemas de aislamiento "RABS" sistemas de barreras de aislamiento restringido. Revista enFarma.2018;19(5):14-23. Disponible en: http://www.enfarma.com.mx/mag5/19_5/.
5. Weston F. Debating the Role of RABS and Isolators in Aseptic Manufacturing. Pharmaceutical Technology Outsourcing Resources.2016;2016 Suppl2:s24-7. Disponible en: <http://pharmtech.com/journals/pharmaceutical-technology/pharmaceutical-technology-08-01-2016>. (Consultado en línea: 13 de diciembre de 2019).
6. AITECO Consultores S.L [homepage on the Internet] Granada: Herramientas de calidad. Disponible en: <https://www.aiteco.com/diagrama-de-pareto/> (Consultado en línea: 14 de abril de 2020).
7. Vélez I. Decisiones de inversión enfocada a la valoración de proyectos y empresas. Colombia: Editora Pontificia Universidad Javeriana; 2013.
8. HBM [homepage on the Internet]. Madrid: ¿Cómo funciona un proceso de embotellado de líquidos totalmente automatizado con tecnología de pesaje? Disponible en: <https://www.hbm.com/es/6992/tecnologia-de-pesaje-para-automatizar-procesos-de-llenado/>. Consultado en línea: 12 de diciembre de 2019).

Improvement of the aseptic filling process for the production of recombinant hepatitis vaccine

Abstract

National Center for Biopreparations must increase the production of the recombinant hepatitis B vaccine because of its growing demand. In order to fulfill this challenge, the aseptic filling process required an investment. This work, presents the selection of the new filling machine and the economic indicators that support the investment. Inversion cost is recovered in the fourth year with a profit equivalent to \$2,655,300. After the investment, the performance of the new machine was compared with the previous one. Volume dispensed per vial, filling speed, operational performance, major defects detected in filling batches, average filling time for a batch, production cost and payments to customers due to rejected products were compared. The control of the volume dispensed per vial is more accurate, reducing product losses. The filling speed increases 1.7 times compared to the previous machine. Operational performance increases by 13.63%. Product rejections are reduced by 40,897 vials, saving \$24,538 for the 73 batches. Electricity consumption diminished, saving \$14,718 monthly. The unit cost of the filling process decreases by \$0.0648/vial.

Keywords: vaccines; hepatitis B; technology.

Recibido: 21 de abril de 2020

Aceptado: 5 de Octubre de 2020