



## **Primera experiencia cubana en la elaboración de Insulina NPH a escala industrial: Calificación del desempeño del Proceso de Llenado.**

**Autores:** Dr. Arturo Toledo Rivero; Lic. Elaine Matos Mallet, Lic. Nelson Sierra Prado, Lic. Gerardo Ramsés Hernández González, Lic. Alexis Pérez Martínez, Lic. Ada Inguanzo Arteaga, Dra. Marisely González Soler.

**Institución:** Laboratorios LIORAD

### **Resumen:**

En el presente trabajo se aborda el desarrollo por primera vez en Cuba de 3 lotes de Insulina Isofana NPH a escala productiva, haciendo especial énfasis en la homogeneidad de cada dosis como condición crítica durante el proceso de llenado, dado que en esta forma terminada el principio activo se presenta en forma de una suspensión acuosa de cristales de insulina/protamina.

Estableciendo los criterios de base para asegurar dicha condición, se modificó el sistema de recirculación que presentaba la máquina de llenado existente como diseño original, el cual fue previamente comprobado mediante un llenado simulado de una suspensión de celulosa microcristalina considerada como “peor caso” con resultados satisfactorios. Posteriormente y una vez validados los diferentes elementos que conforman el proceso productivo, se realizó la calificación del desempeño de la configuración de llenado en uso partiendo de los 3 lotes de insulina NPH mencionados al inicio para valorar la consistencia de la operación de llenado, dirigida entre otros aspectos a asegurar la adecuada homogeneidad en la potencia de insulina obtenida por cada bulbo.

A partir del análisis de los resultados obtenidos se comprobó la efectividad de la configuración de llenado empleada, analizando también la influencia negativa sobre la homogeneidad de un evento tecnológico adverso ocurrido durante el llenado del primer lote y la recomendación de elaborar un cuarto lote adicional para establecer definitivamente los límites estadísticos de homogeneidad de los futuros lotes, teniendo en cuenta que el proceso de llenado esté estadísticamente bajo control.

### **Introducción:**

En la producción de inyectables bajo condiciones asépticas el llenado es considerado como una operación crítica por el alto riesgo de contaminación microbiana a que se expone el producto ya en su etapa final de elaboración, aunque también puede surgir un riesgo adicional en el llenado de principios activos que se presentan en forma de suspensión dado que no se logre una adecuada uniformidad en el contenido de cada dosis que sale del proceso.

Este es el caso del inyectable de insulina tipo NPH, cuya acción retardada en el paciente depende del contenido y la distribución de tamaño de los cristales de insulina-protamina obtenidos durante el propio proceso de formulación. Como consecuencia surge el término de Homogeneidad, definido como una condición ideal a través de la cual se garantiza a lo largo del proceso de llenado que todos los bulbos salgan con el mismo nivel de actividad biológica, representado por la potencia en Unidades Internacionales de Insulina por mililitro (UI/mL).

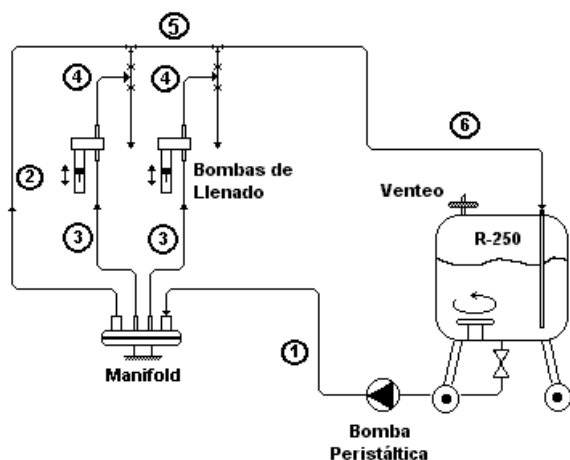
La aproximación o alejamiento de dicha condición ideal depende en gran medida de la configuración de llenado empleada y su propio régimen de operación. La experiencia práctica plantea que es inevitable que ocurran desviaciones de la idealidad, pues la potencia fluctúa en los bulbos mayormente en determinados momentos críticos; específicamente al inicio del llenado, en la arrancada después de paradas intermedias forzosas o accidentales y al final de la operación cuando el producto en el recipiente de llenado casi está agotado.

En el presente trabajo se expone la evaluación de estas desviaciones ante situaciones críticas provocadas a manera de reto a la configuración de llenado de suspensiones de insulina NPH concebida y puesta a punto en LIORAD, como parte de la calificación del desempeño de todo el proceso. Ya en un trabajo anterior dicha configuración fue objeto de análisis utilizando como modelo una suspensión a base de Celulosa Microcristalina MC-05 y que por sus características fue tomada como un peor caso <sup>(1)</sup>.

## Materiales y Métodos

**Materias primas principales:** La Insulina Humana (ge) altamente purificada, sulfato de protamina, m-cresol y glicerol calidad p.a. utilizados en la formulación, así como el material de envase primario fueron suministrados y certificados por Novo Nordisk A/S. Otras tales como fenol, ZnO, HCl, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y NaOH calidad p.a. fueron suministradas y certificadas por MERCK.

**Equipamiento tecnológico base:** El dispositivo de llenado en LIORAD consiste en una máquina IMA F57 V que



**Figura 1: Sistema de recirculación para el llenado**

opera a una velocidad de 90 – 100 bulbos/min. La misma fue provista de un sistema de recirculación según se muestra en la figura 1, especialmente concebido para el llenado de productos de Insulina. En general consta de un recipiente de llenado de 250 L STERIDOSE, bomba peristáltica de velocidad ajustable MASTERFLEX, manifold tipo “Spider” y 2 válvulas/bombas de llenado tipo lateral. La bomba peristáltica asegura un flujo de producto permanente a través de los conductos 1-2-5-6 durante el llenado normal y en momentos de interrupción, donde el producto que no se llena se incorpora al lazo externo siguiendo la trayectoria a través de los conductos 3-4-5. La velocidad de flujo en el lazo externo se

ajustó entre 2 y 5 veces la velocidad de flujo de llenado normal mediante la propia bomba peristáltica.

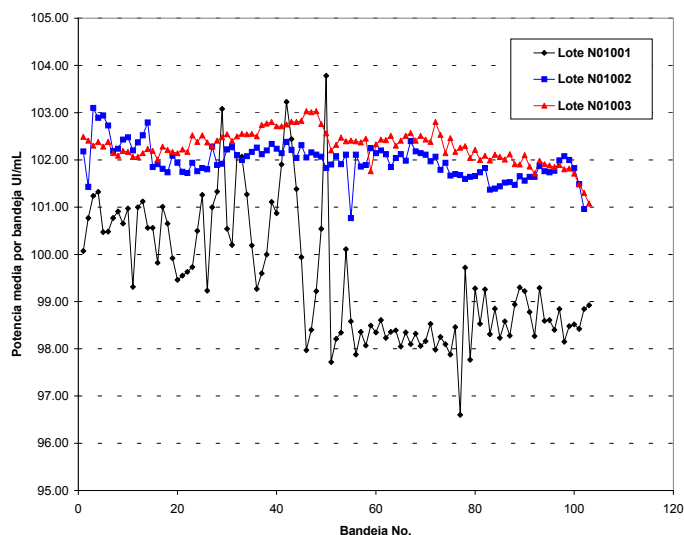
**Equipamiento y procedimiento de laboratorio:** Se utilizó un método de HPLC específico de determinación de la potencia (UI/mL) de cada bulbo <sup>(2)</sup>, configurado en un sistema KNAUER. Dicha configuración fue objeto de un estudio de precisión para garantizar que esta fuera  $\leq 0.5\%$  en términos de la desviación estándar relativa (RSD).

**Pruebas tecnológicas:** Durante el llenado de 3 lotes de insulina NPH se tomaron 6 bulbos por bandeja, obteniéndose un tamaño de muestra de 600 bulbos por lote para analizar las fluctuaciones de potencia. Como criterio de aceptación se estableció que la desviación estándar (SD) de la muestra fuera  $< 0.5$  UI/mL, con otras alternativas en caso de que estuviera entre 0.5 – 0.7 ó entre 0.7 – 0.8 UI/mL. Al mismo tiempo se simularon paradas de larga y corta duración. En el primer caso se desactivó todo el sistema durante 2 horas para determinar el número mínimo de bulbos a rechazar luego de retomar el llenado, mientras que en el segundo caso sólo se desactivaron las bombas de llenado durante 5, 3, 2 y 1 min. para determinar el máximo tiempo de inactividad sin que ello afectara la homogeneidad. Tanto al inicio del llenado como luego de las paradas se tomaron los primeros 20 bulbos como muestra para analizar las fluctuaciones de potencia. Como criterio de aceptación en estos casos se estableció que la desviación estándar relativa (RSD) de la muestra fuera  $\leq 0.5\%$  ó de lo contrario realizar una prueba estadística de Fisher como alternativa <sup>(3)</sup>. Igualmente se determinó el “Volumen de Corte” definido como el volumen remanente con un contenido de insulina inaceptable ya en las postrimerías del llenado y que debe ser descartado. Este se

determina en el momento en que la potencia de los bulbos se desvía del valor promedio en más de 3 veces la SD de los resultados precedentes o cuando se exceden los límites internos de valoración del producto.

## Resultados y Discusión

En la figura 2 se muestran los resultados de la homogeneidad durante el llenado normal de los 3 lotes elaborados, en



**Figura 2: Homogeneidad en el llenado de insulina NPH**

la que se aprecian fluctuaciones de consideración en el 1<sup>er</sup> lote (N01001) (SD: 1.4 UI/mL). La causa se detectó a mediados de la operación al producirse una obstrucción accidental en la válvula de venteo del recipiente de llenado, donde se generó gradualmente una presión negativa que afectó evidentemente el buen funcionamiento del lazo de recirculación. Las precauciones tomadas posteriormente garantizaron en los otros lotes (N01002 y N01003) una mejor homogeneidad (SD: 0.4 y 0.3 UI/mL respectivamente), que en definitiva fueron los utilizados como referencia para completar el resto del análisis. En este sentido se determinó

también que se deben rechazar al menos 10 bulbos luego de una parada prolongada, y que la operación de llenado puede interrumpirse durante 3 min. como máximo sin que esto afecte la condición de homogeneidad.

Además el volumen de corte se estimó en 2.2 L, lo que conduce a desechar la última bandeja de cada lote. Finalmente, los límites de homogeneidad se determinaron entre 100.1 y 103.8 UI/mL, aunque se considera recomendable elaborar un 4<sup>to</sup> lote para consolidar estos límites y demás resultados obtenidos estadísticamente.

## Conclusiones

A excepción del resultado fuera de especificaciones en el 1<sup>er</sup> lote de insulina NPH producto de un evento tecnológico adverso, en el resto de los lotes se observó una buena homogeneidad, luego se demuestra la efectividad de la configuración de llenado en asegurar una operación consistente y estadísticamente bajo control. Asimismo, con la concepción y puesta a punto de dicha configuración se ahorraron cerca de 50 000 USD que habrían de invertirse en modificaciones de mayor envergadura al diseño original. También es de esperar una reducción del costo operacional por lote, pues al establecer los límites de homogeneidad como criterio de calidad de los futuros lotes la muestra a analizar se reduce sólo a 24 bulbos, lo cual contrasta con el análisis por tanteo de bandejas anteriormente establecido, más propenso a errores y de mayor consumo de recursos, fundamentalmente de laboratorio.

## Recomendaciones

Elaborar un 4<sup>to</sup> lote de calificación del desempeño para consolidar los resultados obtenidos en el presente trabajo.

## Bibliografía

- (1) Matos E. et al “Evaluación de la eficiencia del sistema de recirculación empleado para el llenado de una suspensión con propiedades físicas similares a las de la Insulina NPH”. 3<sup>er</sup> Taller Nacional y 1<sup>to</sup> Internacional de Procesamiento Aséptico en la Industria Biofarmacéutica, 22 – 24 de mayo, 2001.
- (2) Método Base de determinación de Homogeneidad FM-A2270 ed. 3, Novo Nordisk A/S, 2001.
- (3) Bolton S. “Pharmaceutical Statistics”. Marcel Dekker Inc. 3<sup>rd</sup> ed., pag. 174 – 181, 1997.

## LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ANTE EL PROCESO DE CAMBIO GLOBAL.

Actividad: Conferencia

Autores: Lic. Dayami Laza Loaces. CIDEM. (\*)  
Lic. Guillermo Sardiña Cabrera. MERCADU S.A. (\*\*)  
Lic. Manuel collazo Herrera. CIDEM (\*\*\*)

(\*)

Dayami Laza Loaces: Lic. en Información Científico Técnica y Bibliotecología. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave. 26 No. 1605 e/n Boyeros y Puentes Grandes. Plaza. Ciudad de La Habana, Cuba.

Tel: 78 86 33. Fax: 33 5556. Email: [cinfa@infomed.sld.cu](mailto:cinfa@infomed.sld.cu); [cinfa@chab.minbas.cu](mailto:cinfa@chab.minbas.cu)

(\*\*)

Guillermo Sardiña Cabrera: Lic. Lengua y Literatura Inglesa. MERCADU S.A. Calle 13 esq. 8. Vedado, Plaza. Ciudad de La Habana, Cuba. Tel: 66 2998, Fax: 33 3893, email: [guille@mercadu.co.cu](mailto:guille@mercadu.co.cu)

(\*\*\*)

Lic. Manuel Collazo Herrera. Investigador Titular. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave. 26 No. 1605 e/n Boyeros y Puentes Grandes. Plaza. Ciudad de La Habana, Cuba.

Tel: 78 86 33. Fax: 33 5556. Email: [cinfa@infomed.sld.cu](mailto:cinfa@infomed.sld.cu); [cinfa@chab.minbas.cu](mailto:cinfa@chab.minbas.cu)

*"Ustedes ya han perdido. Necesitan apartarse del camino para que podamos protegernos unos a otros, a nuestros niños y a la vida en este planeta." El futuro no pertenece a los Mercaderes de la Muerte - pertenece a los Protectores de la Vida.*

*Arzobispo Tutú.*

## **RESUMEN:**

La teoría contemporánea de la innovación subraya la necesidad de tener en cuenta el grado de protección de la innovación. En el presente trabajo se realizó un análisis del proceso innovativo de la industria farmacéutica internacional, como principal componente del desarrollo tecnológico de la economía mundial.

Se analizó el impacto de la firma de los acuerdos ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio) en el marco de la OMC (Organización Mundial del Comercio) y las implicaciones que estos han tenido en la industria farmacéutica internacional, comparando la situación de países altamente desarrollados, con la de los países subdesarrollados.

Se hizo especial énfasis en el caso de Cuba, como miembro de los países subdesarrollados firmantes del tratado, en el ámbito de las modificaciones de las legislaciones en materia de Propiedad Intelectual, en relación con la protección de los procesos y productos farmacéuticos.

Finalmente, se puede apreciar como la apertura de los mercados y los procesos de integración económica en marcha en las Américas afectan el desarrollo del sector farmacéutico, abriendo aún más la brecha entre las economías desarrolladas y las subdesarrolladas. Se concluyó con información relevante sobre la patentabilidad del sector farmacéutico antes y después de 1995, así como las tendencias actuales de investigación y protección de las innovaciones en el campo de la salud en Cuba.

## INTRODUCCIÓN:

La teoría contemporánea de la innovación subraya la necesidad de tener en cuenta el grado de protección de la innovación. Estos períodos de rápidos cambios tecnológicos entrañan de manera simultánea una destrucción de los conceptos tecnológicos que dominaron anteriormente y un reforzamiento de la capacidad de las empresas más innovadoras de asegurar la protección de sus innovaciones y la creación de oportunidades transitorias de entrada al mercado.

La innovación es fundamental para cualquier industria. Sin embargo, en la farmacéutica, ésta constituye el principal componente del desarrollo tecnológico. El aumento del costo de investigación y marketing, perfila un futuro aún más monopolístico que el actual.

El mercado farmacéutico, como otras áreas de la economía mundial, se encuentra en una etapa de profundas transformaciones. El desarrollo de medicamentos a partir de procesos biotecnológicos y del genoma humano, ha creado nuevos espacios para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos destinados a patologías hasta ahora vírgenes.

Durante la última década del siglo pasado, fuimos testigos de una concentración asombrosa de poder corporativo que atravesó prácticamente todos los sectores de la economía global. El valor mundial de las fusiones y adquisiciones corporativas se incrementó de 462 mil millones de dólares en 1990 a más de 3.5 millones en el año 2000.<sup>1</sup> El valor global de las fusiones y adquisiciones en 2000 (3.5 millones de dólares) apenas fue equivalente a 12 por ciento del total del crecimiento económico mundial.

La consolidación del poder corporativo se refleja en las disparidades entre ricos y pobres, tanto dentro como fuera de los países de la OCDE<sup>1</sup> y del sur. De acuerdo con el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo, la población más rica del mundo, que representa uno por ciento, recibe tantos ingresos como la más pobre, que es 57 por ciento.<sup>2</sup>

Se estima que los países de la OCDE son dueños de 97 por ciento de todas las patentes, y las corporaciones globales poseen 90 por ciento de toda la tecnología y los productos patentados. Las corporaciones están utilizando su poder económico para ganar enorme poder político; mientras los gobiernos se convierten en sus servidores, en vez de servir a los ciudadanos, la democracia es socavada.

El objetivo de este trabajo fue realizar un análisis del impacto de la firma de los acuerdos ADPIC en el marco de la OMC y las implicaciones que este ha tenido para la Industria Farmacéutica, así como la importancia que ha cobrado en los últimos tiempos la protección por patentes de productos y procedimiento farmacéuticos para los países subdesarrollados, incluido el caso de Cuba. Se analizó además el proceso innovativo de la Industria farmacéutica, sobre la base de la información de patentes, como componente del desarrollo tecnológico.

---

<sup>1</sup> Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos

## EL ENTORNO ECONÓMICO DE FINES DE SIGLO.

Las ventas globales de medicamentos en el año 2000, según reporte de IMS, Consultora Internacional que mide el consumo de fármacos en los principales mercados del mundo fueron:

**Tabla I. Clases terapéuticas líderes en ventas farmacéuticas 2000**

Ranking Clase terapéutica auditada mundialmente	ventas 2000 (Billones de dólares)	% ventas globales	% variación anual*
EE.UU.	152.8	48.2%	14%
Europa	75.3	23.7	8
Japón	51.5	16.2	3
América Latina	18.9	6.0	9
Asia, Africa y Australia	18.7	5.9	10

Fuente: IMS<sup>2</sup>

Como se observa en la Tabla I: Para ciudadanos comunes estas cifras son difíciles de imaginar, es como cuando se habla de contar las estrellas, pagar la deuda externa o eliminar la pobreza, el hambre y las enfermedades.

La secuenciación del genoma humano en la década de los 90' fue uno de los factores que llevó a muchas empresas transnacionales *-en la búsqueda de nuevas fuentes de financiación-* a fusionarse, para hacer frente a las fuertes inversiones que requerirá este nuevo escenario y que, sin lugar a dudas, generará grandes ganancias en los años venideros.

Algunos ejemplos de este fenómeno son:

1. Convenio de Roche y deCode3.<sup>4</sup>
2. SmithKline Beechman con Genset SA y Human Genome Sciences Inc.<sup>5</sup>
3. Glaxo - SmithKline Beechman<sup>6</sup> a fines del 2000<sup>7</sup>
4. Pfizer compró a Warner-Lambert<sup>8</sup>

El año 2000 cerró con un 3.5 millones de dólares de valor global de las fusiones y adquisiciones, apenas el equivalente al 12% del total del crecimiento económico global.

<sup>2</sup> [http://www.ims-global.com/insight/news\\_story/0103/news\\_story\\_010314.htm](http://www.ims-global.com/insight/news_story/0103/news_story_010314.htm)

<sup>3</sup> Clarín Económico, 15/04/01, pag. 7

<sup>4</sup> Roche había comprado ya en 1999 la firma californiana Genentech por 4.200 millones de dólares

<sup>5</sup> De [www.ILADIBA.com](http://www.ILADIBA.com)

<sup>6</sup> Clarín Económico, 27/12/00, pag. 23

<sup>7</sup> Fusión con ventas por 28.000 M DÓLARES y una capitalización de 192.000 M dólares, que la convirtió en la segunda megaempresa.

<sup>8</sup> Por 90.000 M dólares en 2000.

## EN QUÉ SE INVIERTE?

El siglo pasado cerró sus puertas con un colosal 17 % de ganancias tanto en rentas, como en activos de capital rebasando el desempeño de cualquier otra industria. <sup>9</sup> (Tabla II) y ventas farmacéuticas por valor de 98.2 billones de dólares para las diez primeras clases terapéuticas (Tabla III)

**Tabla II.**

### Las diez empresas farmacéuticas más grandes del mundo

Empresa	Ventas de productos farmacéuticos (US\$) millones 1999/2000	Márgenes de ganancia en 2000
1. Glaxo + Smith Klime Beecham	\$ 22,209.5	Glaxo – 30.9% SKB – 25.1%
2. Pfizer (incluye Warner Lambert)	\$ 20,500	N/A
3. Merck & Co	\$ 17, 481.6	26.4%
4. AstraZeneca	\$ 14, 834	18.3%
5. Aventis	\$ 14, 808.5 <i>pro forma</i>	17.6%
6. Bristol-Myers Squibb	\$ 14, 309	28.1%
7. Novartis	\$ 12, 697.7	28.5%
8. Pharmacia (incluye Monsanto y Upjohn)	\$ 11, 177	19.6%
9. Hoffman-La Roche	\$ 10, 973.8	44.2%
10. Johnson & Johnson	\$ 10, 694	33.6%

Fuente: Grupo ETC, basado en datos de Scrip's Pharmaceutical League Table, 2000

**Tabla III**

### Clases terapéuticas líderes en ventas farmacéuticas 2000.

Ranking	Clases terapéuticas auditadas mundialmente	Ventas 2000 (US\$Bn)	% de Ventas Global	% de Variación Anual
1	Antiulcerosos	17.4	5.5%	13%
2	Reductores de Colesterol y Triglicéridos.	15.9	5.0	21
3	Antidepresivos	13.4	4.2	18
4	Antagonistas del Calcio	9.8	3.1	2
5	Antirreumáticos no esteroideos.	9.5	3.0	26
6	Inhibidores ACE	7.3	2.3	3
7	Cefalosporinas y Combinaciones	6.9	2.2	-5
8	Antipsicóticos	6.0	1.9	22
9	Analgésicos no Narcóticos	6.0	1.9	3
10	Antidiabéticos orales	5.9	1.9	26
	<b>Total 10 primeras clases terapéuticas</b>	<b>\$98.2</b>	<b>31.0%</b>	<b>+13%</b>

**Tabla III** Source: World Review 2001 (\*Growth measured in constant US dollars)

<sup>9</sup> Hjelt, P. "Las mayores corporaciones del mundo", en *Fortune*, 23/7/01, p. 144.

El Sistema Nervioso Central se presentó con la aparición de los antipsicóticos como un mercado prometedor, de los diez fármacos más vendidos, 4 pertenecían a esta categoría.

**Tabla IV. Productos Líderes en ventas 2000**

Ranking	Venta de productos auditados mundialmente	2000 Ventas (US\$Bn)	% Global Ventas	% Crecimiento por años
1	Losec/Prilosec	6.1	1.9%	9%
2	Lipitor	5.4	1.7	44%
3	Zocor	4.4	1.4	15%
4	Norvasc	3.3	1.1	15%
5	Ogastro/Prevacid	3.1	1.0	33%
6	Prozac	2.9	0.9	-1%
7	Seroxat/Paxil	2.4	0.8	20%
8	Zyprexa	2.4	0.8	30%
9	Celebrex	2.4	0.7	65%
10	Zoloft	2.2	0.7	12%
	<b>Total 10 Leading Products</b>	<b>\$34.5</b>	<b>10.9%</b>	<b>+21%</b>

(Tabla III) Source: World Review 2001 (\*Growth measured in constant US dollars)

De acuerdo con el Informe de Desarrollo Humano de la ONU, 1223 nuevos fármacos comerciales fueron lanzados al mercado mundial entre 1975 y 1996, pero solo 13 fueron desarrollados para atacar enfermedades tropicales, y solo 4 fueron el resultado directo de la investigación de la Industria farmacéutica.<sup>10</sup> Las innovaciones en medicamentos, tal como se ha experimentado en las últimas décadas, se han concentrado mayormente en los mercados de mayor consumo que tienen patologías diferentes a las de los países en vías de desarrollo.

Es evidente que la posición de los países desarrollados, encabezados por Estados Unidos, la Federación Internacional de la Industria del Medicamento, los sectores de Semiconductores y de trabajo Audiovisual, por mantener el liderazgo tecnológico, se expreso con claridad en los años finales del pasado siglo, con la firma de los Acuerdos ADPIC<sup>11</sup> (TRIPs<sup>12</sup> por sus siglas en Inglés) y su imposición como compromiso para entrar a la OMC<sup>13</sup>, planteando que el sistema de patentes provee del incentivo necesario para la investigación y la transferencia de tecnología.

En la **Tabla V** se muestra como desde la década del 80, la Industria Farmacéutica viene ocupando el primer lugar en el ranking de Innovación tecnológica y protección de sus

<sup>10</sup> PNUD, Reporte sobre Desarrollo Humano, 2001, p. 3.

<sup>11</sup> Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio.

<sup>12</sup> (Agreement on) Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights.

<sup>13</sup> Organización Mundial del Comercio.

innovaciones. Se destaca además la importancia del Sistema de patentes para el desarrollo del proceso innovativo de productos en varias industrias.

**Tabla V**

Industria	% de productos Introducidos	% de productos Desarrollados
Farmacéutica	65	60
Química	30	38
Petróleo	18	25
Maquinaria	15	17
Productos del Metal	12	12
Metales primarios	8	1
Equipos eléctricos	4	11
Instrumentos	1	1
Equipos de oficina	0	0
Vehículos automotor	0	0
Rubber	0	0
Textiles	0	0

Fuente: *Patents and innovatio: An empirical study by Mansfield, Management Science, 1986.*

## **LA RONDA URUGUAY Y LOS ACUERDOS ADPIC.**

La conclusión de la Ronda Uruguay del GATT fue considerada en la prensa internacional como un gran triunfo para la economía internacional y una bendición para todos los países. Es claro, sin embargo, que los resultados son variados para algunas naciones, mientras para muchas otras (especialmente las pobres) son totalmente negativos e implican una pérdida adicional de recursos económicos. Los acuerdos también privan a todos los países del Sur de una gran variedad de opciones de desarrollo.

Se preveía que los acuerdos de la Ronda beneficiarían a aquellos países en desarrollo capaces de aprovechar ciertos cambios. La reducción de los aranceles industriales del Norte podrían beneficiar a aquellas naciones del Sur con capacidad manufacturera de exportación

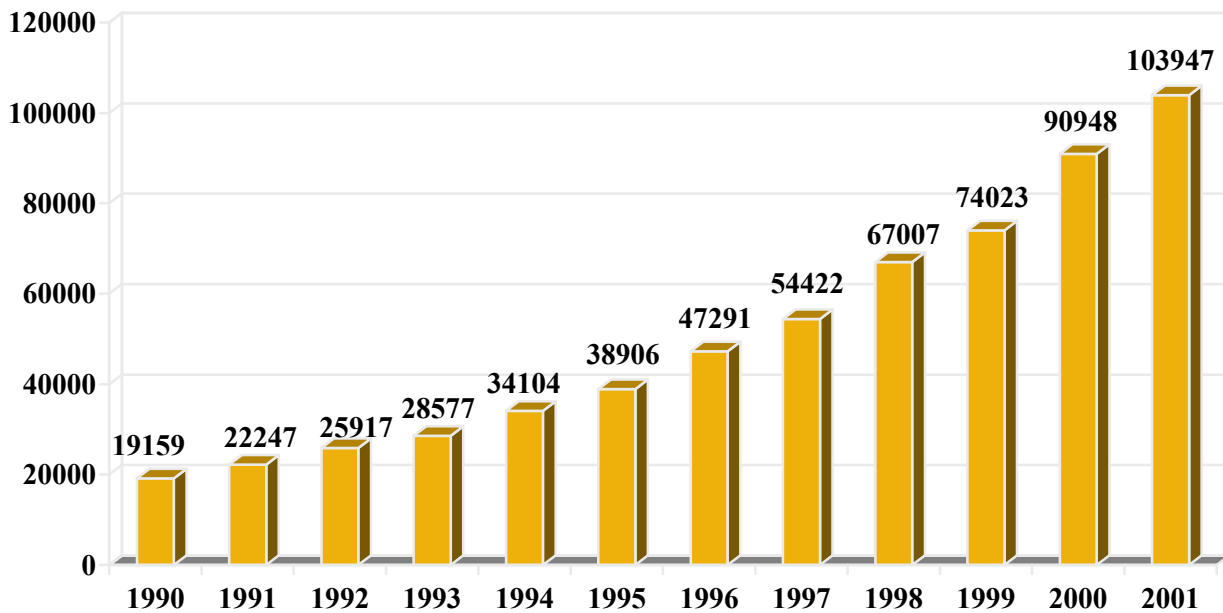
Estos beneficios, sin embargo, le dieron la oportunidad a los países industrializados y la mencionada Federación de Medicamentos de desechar los estándares mínimos universales y al mismo tiempo, legitimizar el mecanismo de satisfacción del mercado por Estados Unidos bajo la sección 301 del Acta de Comercio. Los países más débiles no han obtenido beneficios.

Contrariamente, se prevén pérdidas absolutas como resultado de los acuerdos de la Ronda Uruguay. Además, los beneficios sólo serán palpables en un plazo de 10 a 20 años, y su alcance será mucho menor que el requerido por los países en desarrollo. A cambio de esto, el Sur en su conjunto ha debido hacer grandes concesiones, especialmente al

acceder a la introducción de nuevas normas sobre servicios, inversión y derechos de propiedad intelectual en el sistema del GATT/OMC.

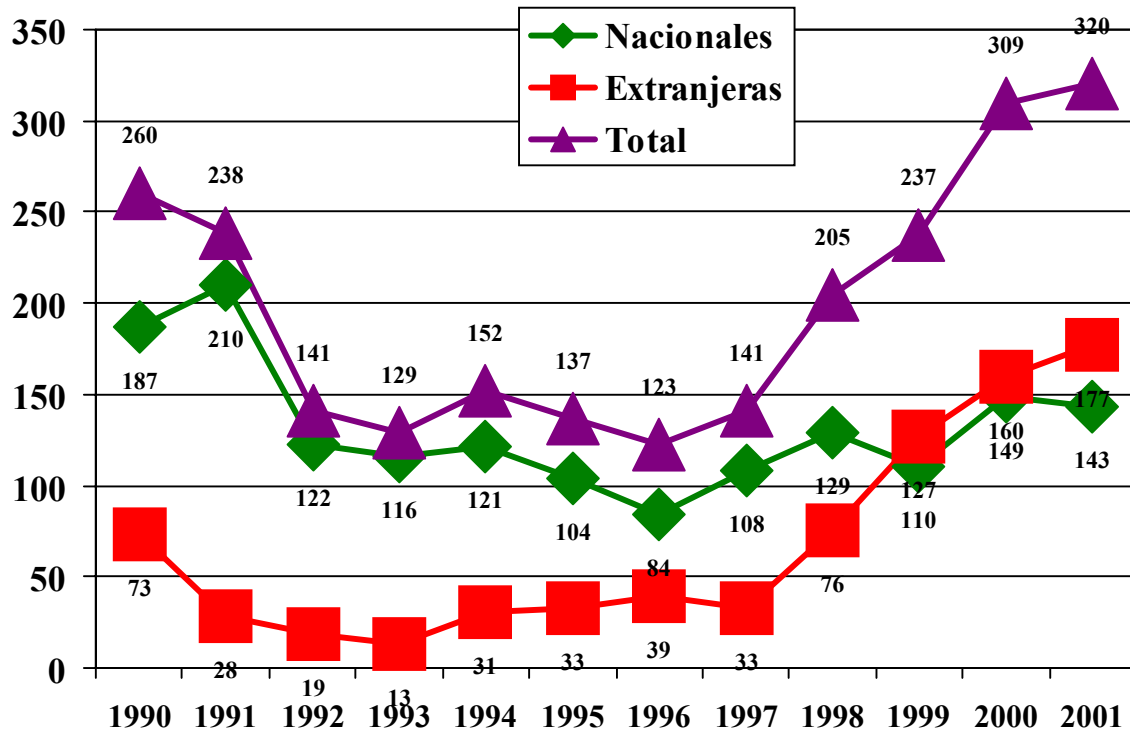
Para la Industria farmacéutica en particular, la Ronda ofreció la oportunidad de acabar con la resistencia de estos países, los cuales no estaban de acuerdo con la protección por patentes de los productos farmacéuticos.

***COMPORTAMIENTO DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES A TRAVES DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES.***



Como se puede apreciar, a pesar de la creencia de que todo ha sido inventado, el número de patentes solicitadas se incrementa cada año en más de 1000.

## CUBA EN EL SISTEMA DE PATENTES INTERNACIONAL :



El Sistema de patentes cubano se caracterizó por ser sui géneris, no se otorgaban Certificados de Patente para las invenciones, sino Certificados de Autor de Invención, el cual otorgaba al estado todas las facultades y derechos sobre las mismas. Con la entrada en vigor de los acuerdos ADPIC (1995), la legislación cubana en materia de Propiedad Industrial **Decreto - Ley No. 68 de 14 de mayo de 1983** fue modificada por el **Decreto - Ley No. 160 de 6 de junio de 1995**, **Decreto - Ley No. 203 de 5 de mayo de 2000** y **Decreto - Ley No. 228 de 20 de febrero de 2002**, estando pendientes de modificación los decretos ley de:

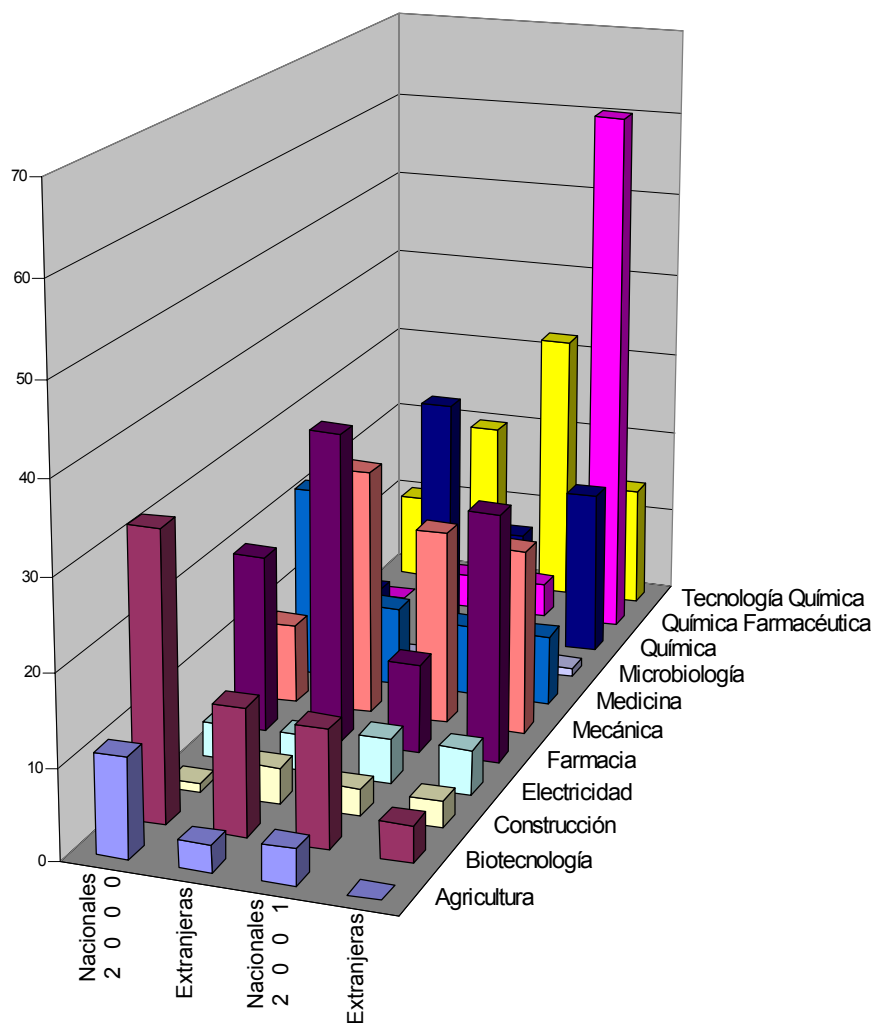
- Decreto - Ley de Patentes, Modelos de Utilidad y Dibujos y Modelos Industriales
- Decreto - Ley sobre la protección de las Variedades Vegetales
- Decreto-Ley sobre la protección de la topografía de los Circuitos Integrados
- Decreto - Ley sobre las Prácticas Desleales en el Comercio
- Decreto - Ley sobre las Prácticas Anticompetitivas en las Licencias Contractuales
- Modificaciones al Código Civil y Penal

**Decreto - Ley No. 160 de 6 de junio de 1995:** Este decreto modifica el anterior del 14 de mayo de 1983 en su artículo 39, el cual fue modificado con el objetivo de otorgar Certificados de Patentes a las solicitudes referentes a Productos Farmacéuticos y químicos para la agricultura para aquellos solicitantes que deseen utilizar este sistema, aunque no se deniega la posibilidad de solicitar el Certificado de Autor de Invención, además de ampliar el plazo de vigencia de las patentes a 20 años. Todo ello dado por la

gran cantidad de solicitud de patentes realizadas, sobre todo en el sector farmacéutico y como cumplimiento a las normas de los ADPIC.

En la siguiente tabla podemos realizamos una comparación sobre la evolución de las diferentes categorías de especialidades por las cuales se solicita certificados de patentes, pudiendo apreciar el elevado aumento de solicitudes en ramas como:

	2 0 0 0		2 0 0 1	
	Nacionales	Extranjeras	Nacionales	Extranjeras
<b>Agricultura</b>	11	3	4	0
Agroquímica	0	0	2	2
Alimentación	4	1	0	0
Biología	0	0	1	0
Bioquímica	0	0	0	1
<b>Biotecnología</b>	32	14	13	4
Biotecnología Farmacéutica	0	0	2	0
Calzado	0	0	1	0
Computación	0	0	0	1
Comunicaciones	0	2	0	0
Construcción	1	4	3	3
<b>Electricidad</b>	4	4	5	5
Electrónica	0	2	6	4
<b>Farmacia</b>	20	35	10	28
Física	1	0	0	0
Genética	0	0	0	2
Genética Vegetal	0	0	2	0
Inmunología	0	0	0	1
<b>Mecánica</b>	9	28	22	21
<b>Medicina</b>	22	9	8	8
Metalurgia	5	0	2	0
Microbiología	0	0	8	1
Minería	3	2	1	0
Otros	23	0	2	0
Papel y Textil	0	2	0	0
<b>Química</b>	4	28	13	19
Química Agrícola	0	2	0	0
Química Agropecuaria	0	0	0	1
<b>Química Farmacéutica</b>	0	4	4	62
Técnica Analítica	0	0	1	0
<b>Tecnología Química</b>	10	20	32	14
Variedades Vegetales	0	0	1	0
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>160</b>	<b>143</b>	<b>177</b>



Estadísticas se muestran muy interesantes en el caso de los productos farmacéuticos en varias de sus ramas, como son la química, rama que ha mantenido representada en el ámbito de las invenciones, así como la tecnología química que es una rama básica para el desarrollo posterior de nuevos productos y la rama farmacéutica, que despegó en el año 2001 con 4 solicitudes nacionales, pero que es un campo de interés muy intenso por las solicitudes extranjeras.

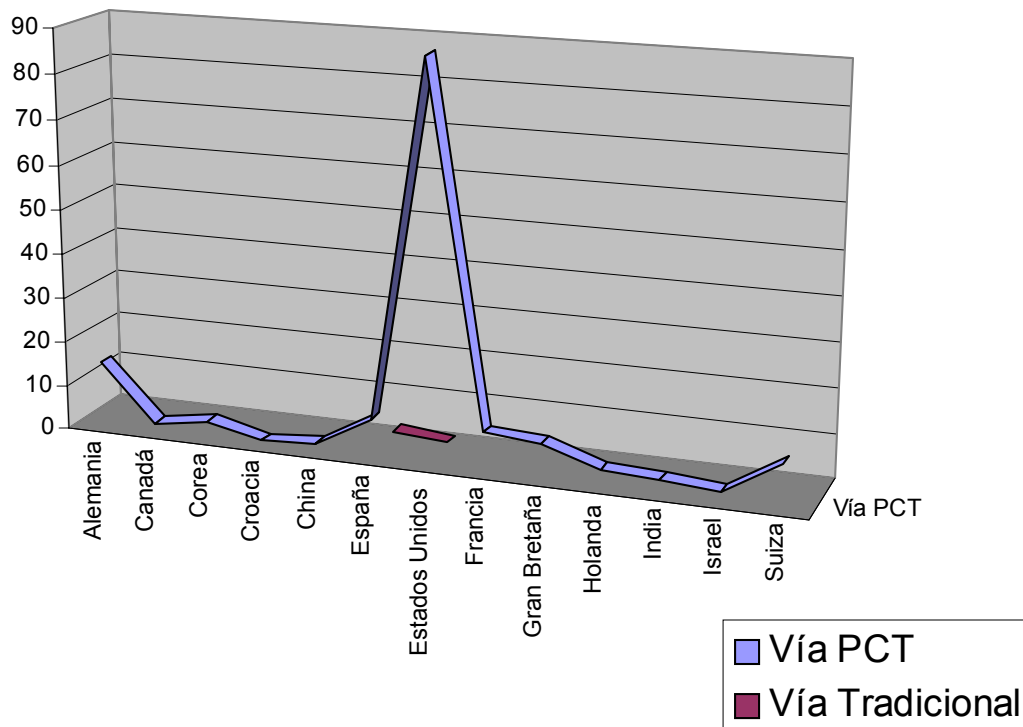
La rama farmacéutica se ha caracterizado durante estos dos años muy estable, mostrando una línea ascendente tanto por los solicitantes extranjeros como por los nacionales, por cuanto podemos plantear que Cuba se ha convertido en un país objeto de intereses comerciales para las compañías farmacéuticas.

La línea de la Biotecnología se ha mostrado descendiente, en cuanto en el año 2001 se presentó un 36 % menos de solicitudes que en el 2000, sin embargo, se desarrolló un nuevo campo de solicitudes: la Biotecnología farmacéutica, despegando lentamente con 2 solicitudes nacionales.

Datos de importancia para destacar sobre las solicitudes son:

<i>SOLICITUDES NACIONALES PRESENTADAS VIA PCT.</i>		<i>SOLICITUDES INTERNACIONALES QUE DESIGNAN A CUBA VIA PCT Y SISTEMA TRADICIONAL.</i>	
<i>2000</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>	<i>2001</i>
<i>4</i>	<i>160</i>	<i>177</i>	<i>177</i>

Los países que mayor número de solicitudes de invención presentan en Cuba ya sea por la vía del PCT o por la tradicional son:



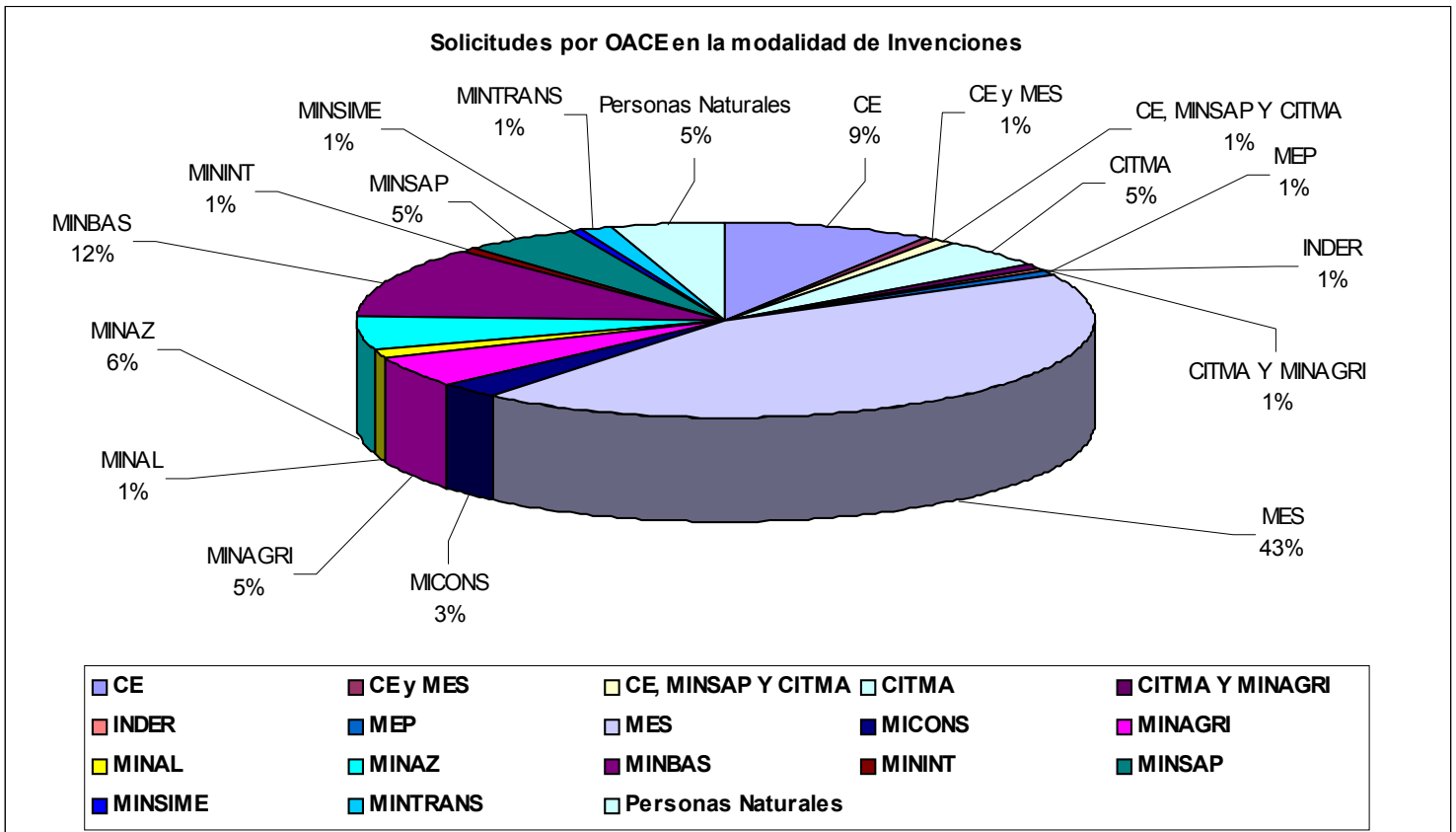
Como se puede apreciar, el país que mas presenta solicitudes en Cuba es Estados Unidos, lo cual es un buen ejemplo de análisis.

1. En 1998 se recibieron 15 solicitudes de invenciones Norteamericanas, 4 de las cuales pertenecían a personas naturales y 2 a la Compañía Novartis AG, el resto de las solicitudes fueron hechas por varias compañías entre las que se encontraba la Bayer.
2. En 1999 se presentaron por personas naturales 3 solicitudes de invención de 31 que fueron solicitadas. Entre las personas jurídicas se destacaron Searle & Co. y Calgene LLC, abbot Lab, ambas compañías farmacéuticas, también fueron objeto de solicitudes, las presentadas por Warner Lambert, Henkel Corporation y Pfizer Products (2 solicitudes respectivamente).
3. El año 2000 se caracterizó por un aumento considerable de las solicitudes de Estados Unidos en Cuba, duplicando el número de ellas (65). En este año, la Compañía Farmacéutica Warner Lambert presentó 22 solicitudes de objetos de invención, le siguieron en menor cuantía, pero no despreciable, la Pfizer Products (6), Bayer Corp. (5), Inhale Therapeutics Systems, Inc (4), Scarle & Co. (3) y Xylero. Inc (2), las personas naturales solo presentaron 3 solicitudes.

4. En el año 2001, aunque no hubo un salto tan alto como el anterior, también se elevó el número de solicitudes por parte de Estados Unidos, ahora a 85 solicitudes, comportándose como el país de mayor cantidad de solicitudes de invención presentadas a la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial. Se destacaron en este año compañías como: Pfizer Products (49 solicitudes), Warner Lambert presentó 14 solicitudes, Scarle & Co. (4), Inhale Therapeutics Systems, Inc (3), Bayer Corp. (3), también hay solicitudes en menor cuantía de otras compañías, pero las más destacadas se repiten igual que en los anteriores años.

Como hemos podido apreciar en este análisis de las estadísticas nacionales, la ratificación de Cuba como miembro de la OMC, así como la entrada en vigor de los acuerdos ADPIC ha sido un elemento importante en el desarrollo de una de las formas de protección de los activos intangibles, así como elemento activo del desarrollo tecnológico como lo prueba el hecho de que sea precisamente Estados Unidos el país que mayor cantidad de solicitudes presenta en Cuba, ya sea como interés comercial o con la finalidad de proteger sus intereses de las posibilidades de la industria cubana. Es necesario destacar también como son las grandes firmas farmacéuticas las que mayor número de solicitudes presentan, lo cual es además un indicador de que en Cuba existen posibilidades reales de desarrollar productos farmacéuticos.

Veamos entonces como se han comportado las solicitudes nacionales, por los diferentes organismos de la administración central del estado.



## **CONCLUSIONES:**

1. La apertura de los mercados y los procesos de integración económica en marcha las américas afectan al sector farmacéutico creando riesgos y oportunidades.
2. Las industrias tradicionales concentran su producción en países de mayor desarrollo para adquirir mayor eficiencia, mientras que la industria de capital nacional ve su mercado invadido por nuevos productos.
3. Bajo el acuerdo de Propiedad Intelectual relacionada con el Comercio, tratado de la OMC, los países deben poner en práctica leyes sobre patentes otorgando derechos exclusivos y monopolistas a la industria farmacéutica y biotecnológica.
4. A pesar de los esfuerzos realizados por la Industria farmacéutica internacional para hacer parecer sin importancia el ADPIC, el aumento de solicitudes de patentes de invención en países pobres muestra la hegemonía del mundo desarrollado.
5. Las innovaciones en medicamentos, tal como lo ha experimentado en las últimas décadas, se ha concentrado mayormente en los mercados de mayor consumo que tienen patologías diferentes a las de los países en vías de desarrollo.
6. La entrada en vigor de los acuerdos ADPIC en Cuba trajo consigo un cambio en la legislación y el aumento considerable de solicitudes de extranjeros en Cuba.
7. Luego de 1995 solicitudes de patentes por parte de compañías farmacéuticas ha aumentado considerablemente.
8. El país que mayor número de solicitudes ha presentado después de 1998 en Cuba por cualquiera de las vías de protección, es Estados Unidos.
9. Existe correspondencia entre las mayores compañías farmacéuticas en cuanto ganancias netas y protección por patentes, tanto en Cuba como en el resto del mundo, por cuanto esta les brinda protección y seguridad en el mercado.

## **GELES RESONANTES: DESARROLLO Y VALORACIÓN DE LA ESTABILIDAD FÍSICA Y CARACTERIZACIÓN POR MICROSCOPIA DE POLARIZACIÓN.**

CUNHA, D.G.<sup>1</sup>; CARVALHO, R. A.<sup>2</sup>; SILVA JÚNIOR, J.O.C.<sup>1</sup> y DOLABELA, M.F.<sup>1</sup>

CESUPA- Centro Universitário do Estado do Pará. 2- IEC-Instituto Evandro Chagas. Dirección para correspondência: Av. Nazaré, 630, 66035-170. Belém, PA, Brasil. E-mail:fani@can113.com.br

### **RESUMEN**

Resultados obtenidos en el desarrollo de geles resonantes son relatados en este trabajo. También se mostraron los resultados obtenidos en ensayos de estabilidad preliminar, ciclo hielo- deshielo, determinación del pH y estabilidad acelerada. El gel resonante número 32 fue sometido a análisis por microscopía de polarización. Los resultados sugieren que, utilizando la técnica del diagrama ternario teniendo como fase aceitosa el aceite de dende, tensoactivo el trilaureth-4- phosphate y agua se obtienen 4 geles resonantes estables.

**Palabras claves:** gel resonante, aceite de dende, diagrama ternario, ensayo de estabilidad y microscopía de polarización.

### **SUMMARY**

The results, which were obtained in resonant cream development, are reported in this paper. The results which, were obtained in preliminary stability study, were showed, too. "Freeze- defreeze" cycle, pH determination and fast stability. The number 32 resonant cream was analysed by polarization microscopy. The results suggest that using ternary diagram technique with "dendê" oil like oil phase, trilaureth-4- phosphate and water, four stable resonant cream can be obtained.

**Key words:** resonant cream, "dendê" oil, ternary diagram, stability study and polarization microscopy.

### **INTRODUCCIÓN**

Geles resonantes son vehículos que pueden ser descritos como sistemas "semi-sólidos" y tienen consistencia de una gelatina, son opacos o transparentes, claros y homogéneos, ópticamente "anisotrópicos" y termodinámicamente estables (PROVOST, 1986). En el desarrollo de los geles resonantes se puede utilizar la metodología del diagrama ternario agua- tensoactivo-aceite (SILVA JÚNIOR, 2000). En general, en este sistema se utiliza tensoactivo de bajo potencial irritante cutáneo y la fase aceitosa puede ser de origen vegetal. El objetivo de este trabajo fue, a partir del diagrama ternario utilizando aceite de dende: trilaureth-4- phosphate: agua, obtener geles resonantes estables y hacer su caracterización por microscopía de polarización.

### **METODOLOGIA**

En el desarrollo de las formulaciones, se utilizó la técnica de diagrama ternario, donde la fase aceitosa fue constituida por el aceite de dende (*Elaeis guineensis*) y el tensoactivo por el trilaureth- 4- phosphate. Las muestras obtenidas fueron analizadas macroscópicamente y solamente formulaciones con aspectos físicos de geles resonantes fueron sometidas a los exámenes de estabilidad preliminar, acelerada, ciclo hielo- deshielo, determinación del pH y caracterización por microscopía de polarización (SILVA JUNIOR, 2000).

Para valoración de la estabilidad de los geles resonantes, tres muestras de cada formulación fueron sometidas al los ensayos. Se consideró estables las formulaciones que se presentaron sin alteraciones físicas (N) e también aquellas con pequeñas alteraciones físicas (LM) (FERRARI, 1998).

### RESULTADOS Y DISCUSSION

Las siguientes formulaciones presentaron características físicas de geles resonantes: **13** (40% óleo: 30% tensoactivo: 30% agua); **14** (40% aceite: 20% tensoactivo: 40%agua); **18** (30% aceite: 40%tensoactivo: 30%agua); **19** (30% aceite: 30%tensoactivo: 40%agua); **25** (20% aceite: 40% tensoactivo: 40% agua); **26** (20% aceite: 30% tensoactivo: 50% agua) y **32** (10% aceite: 50% tensoactivo: 40% agua).

En el ensayo de estabilidad preliminar y 6 ciclos (12 días) de helado-deshielo todas formulaciones se mostraron estables en nivel físico, mas hubo alteración no significativa del pH de todas las formulaciones (Tabla I). En el ensayo de estabilidad aceleración (TEA) fueron estables las formulaciones 18, 19, 26 y 32 (Tabla II). Normalmente, el TEA es realizado en la fase de desarrollo de productos. Estos son sometidos a condiciones mucho agresivas de temperatura, evidenciando posibles inestabilidades físicas y químicas en corto período de tiempo, se pudiendo utilizar los resultados para orientar en la selección de formulaciones .

La muestra 32 fue analizada por microscopia de polarización y los resultados demuestran la formación de las fases líquidas “cristalinas lamelar y hexagonal” Este gel tiene 50% de tensoactivo, a pesar de alta concentración de tensoactivo esta fase se presenta relativamente fluida y las “lamela” formadas se deslizan sobre las otras. La fase hexagonal en soluciones de agua de tensoactivos las estructuras cristalina y cilíndricas de la fase “hexagonal I” normalmente presentó un centro “lipofílico” rodeado por una “interfacial” de grupos polares hidratados (SILVA JUNIOR, 2000).

### CONCLUSIONES

Estos resultados sugieren que cuando se utiliza aceite de dendê: trilaureth- 4- phosphate: agua (diagrama ternario) se obtienen 4 geles resonantes estables.

### AGRADECIMIENTOS

La Clariante del Brasil y la Brasmazon Industria de Oleaginosas do Pará por las sustancias donada.

**APOYO FINANCIERO:** Centro de Ensino Superior do Pará - CESUPA

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FERRARI, M. *Obtenção e aplicação de emulsões múltiplas contendo óleos de andiroba e copaíba*. Ribeirão Preto: USP, 1998. 147f. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas- Universidade de São Paulo.
- PROVOST, C. Transparent oil-water gels. *Int.J.Cosm.Sci.*, v. 8, p. 233-247, 1986.
- SILVA JUNIOR, J.O.C. *Aplicação do diagrama ternário água-tensoativo-óleo no desenvolvimento de formulações farmacêuticas e/ou cosméticas*. Ribeirão Preto: USP, 2000. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas- USP.

**Tabla I:** Ciclo hielo/deshielo de los geles resonantes conteniendo aceite de dende.

Formulaciones	Tempo Analisis	Antes del ciclo 48 horas	Despues el ciclo 12º. día
13	Aspecto	Gel resonante	N
	Color	Amarilla	N
	Olor	Característico	N
	PH	7,40	7,19
14	Aspecto	Gel resonante	LM
	Color	Amarilla	N
	Olor	Característico	N

	PH	7,08	7,06
18	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,46	N N N 7,21
19	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,58	N N N 7,07
25	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,64	N N N 7,02
26	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,64	N N N 7,02
32	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,80	N N N 7,05
33	Aspecto Color Olor PH	Gel resonante Amarilla Característico 7,79	LM N N 7,06

Leyenda: N= normal y LM= ligeramente modificado. Fuente: Formulario de investigación

**Tabla II:** Ensayos de estabilidad aceleración (TEA) de los geles resonantes conteniendo aceite de dende.

Formulaciones	Tiempo (días) Análisis	48 horas	Temperatura Ambiente 25 °C			Nevera 4 °C			Estufa 50 °C		
			1	7	15	30	7	15	30	7	15
13	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	LM N N	LM N N	N N N	N N N	N N N	LM N N	LM N N	M N N
14	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	LM N N	M N N
18	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N
19	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N
25	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	LM N N	LM N N
26	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N
32	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N
33	Aspecto Cor Olor	Gel ressonante Amarela Característico	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	N N N	LM N N

Leyenda: N= normal, LM= ligeramente modificado y M= modificado. Fuente: Formulario de investigación

# Web-based teaching and learning in pharmaceutical technology and biopharmaceutics

Mika Reijonen  
Pharmaceutical technology division  
Department of pharmacy  
University of Helsinki  
Finland

## Abstract

There are coming more web-based solutions in distance teaching and co-operate worldwide. In the university of Helsinki there are some videoconference devices available, which is now using to pilot projects to find best practices use it. Most technical problems are depending on the slowness of the information transfer rate. From the university of Helsinki we make possible three types web-based connections with Cuba congress 2002 in Havana. There is full videoconference, web-based from the learning around WebCT, and CD-ROM locally with normal e-mail contact, and in this order. We use pharmaceutical technology department developed web-based teaching videos in subject of this videoconference. First we see these SMIL and Flash-videos and after then we have time to discuss its possibilities from Cuban and Finnish perspective. Later after videoconference we collect opinions from local and target audience in the web-based survey.

## Introduction

Internet has a lot of potential in the more efficient way to develop distance learning. At first information technology are usually applied on cooperation projects, where there are taught like computer language. Pharmaceutics has not many published cases, where teaching would be given or shared between the two or more universities or other partners. One study presents results that there are no differences in students' performance between the main campus and satellite campus (1.).

One of the most critical problems is concerning to the data transfer rate in Internet. Others challenges are especially to the culture connected and to the new matters change, but these will be won.

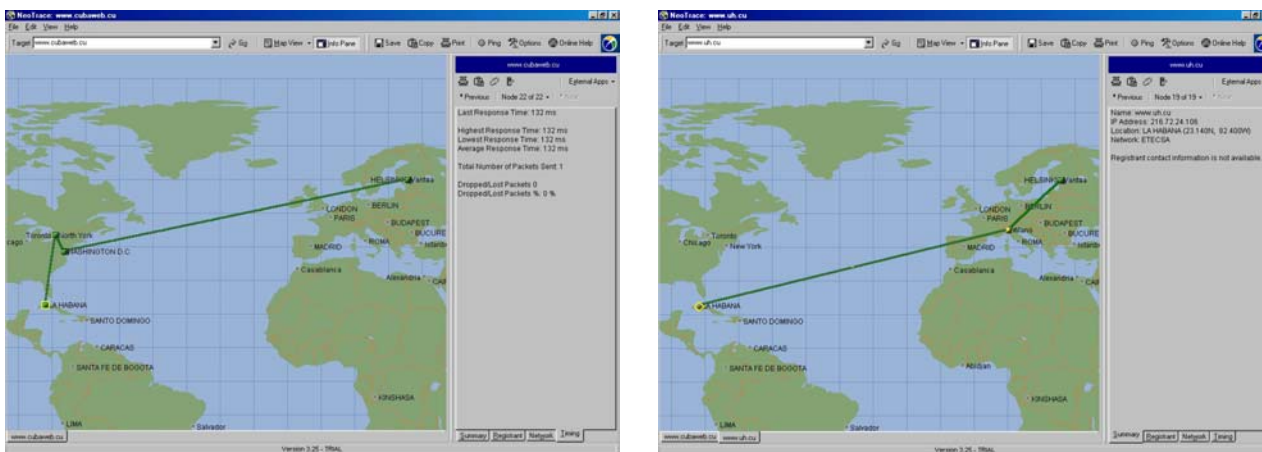


Figure 1. Different Internet routes from the University of Helsinki to Havana 28.6.2002 in the left picture route to www.uh.cu and in the right picture to www.cubaweb.cu (used NeoTrace Professional program).

## Materials and method

We have done some pilot web-based teaching videos in pharmacy technology topic. We have local audience in the university of Helsinki and target audience in Cuba Congress 2002 in the Congress Palace of Havana in the same time.

We are using possible three types of technology in videoconference, and there are also impacts on pedagogical issues. We have conference room with local audience with two different cameras, one document camera and direct connection to show for example PowerPoint slides and videos. Hardware is Tandberg's products, which is able to use Internet or ISDN-based connection. The second type is to use WebCT learning environment. WebCT is the leading provider of e-learning solutions to the global higher education market (2.).

We have done in the pharmaceutical division video materials by different technology, and we could use discussion and chat area and chat service. So it is possible to ask on-line by writing question in chat or continue discussion after presentation in our Intranet. First level is to use whole video and simulations in local machine in Havana with CD-ROM. If there is something to ask, it is possible by normal email, but then we have not much interactivity and advantages like in on-line videoconference.

In the beginning of the lecture, is being presented by two different techniques making teaching videos? The first presented technique is Synchronized Multimedia Integration Language, SMIL (3.). This language development is answered W3C-consortium which its homepage says, "The World Wide Web Consortium (W3C) develops interoperable technologies (specifications, guidelines, software, and tools) to lead the Web to its full potential. W3C is a forum for information, commerce, communication, and collective understanding. "For example free available RealPlayer presents by SMIL made teaching videos. Another alternative is Flash technology (4.), which demands Shockwave browser's plug-in, which is available free and in our web visitors have 60-80 % browsers including this plug-in. After these teaching videos watching we have time to discuss both Havana and Helsinki.

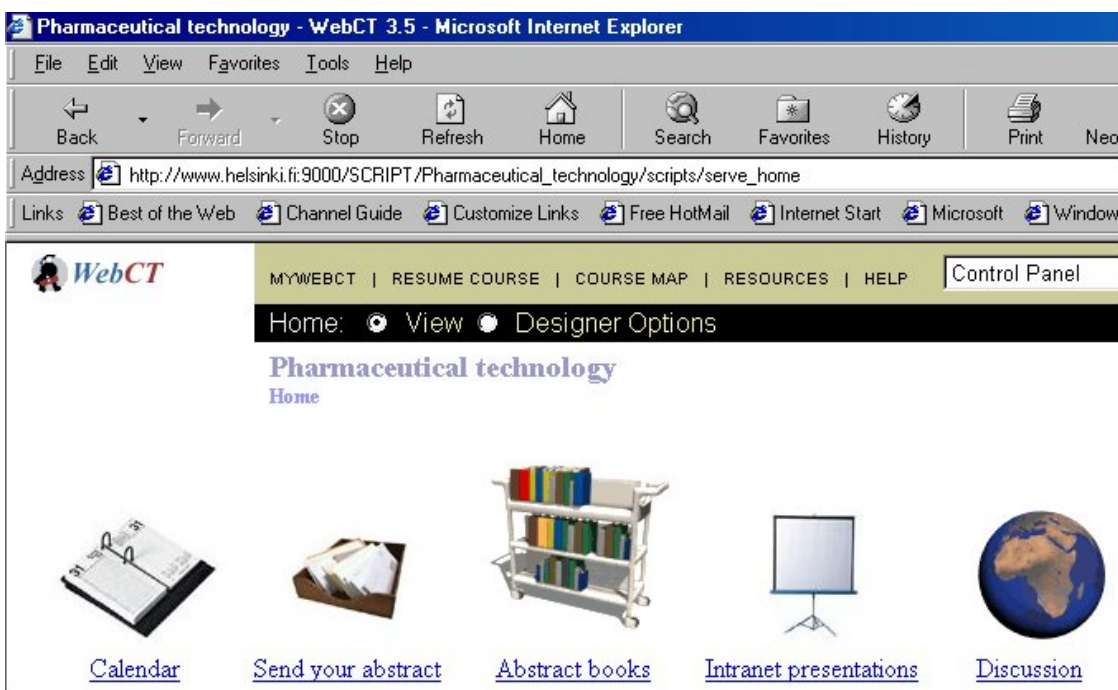


Figure 2. Tailored WebCT environment

## Results and discussion

The bandwidth of Internet connections is depending on Internet service providers and their connections. In Cuba are some providers and there could be differences data transfer rates between the Congress Palace of Havana and the university of Helsinki. It would be enough fast to utilize the whole power of Internet.

Opinions from the local and remote places help to develop web-based teaching videos in this new medium. There are coming the technical analyses from system functionality and the critical point, and pedagogical considerations.

In May 2002 we used multipoint videoconference between the Finnish universities and CERN (5.) We have some little problem, but for example picture quality was extremely good. After this positive experience we have willing to pilot Helsinki-Havana videoconference. It is not seen in the near future technical advancements to videoconference without bandwidth growth and mobile solutions. It is said that if videoconference is not now increasing popularity in education, videoconference maybe not then for a little time to come common part of teaching.

## Literature

1. Crisholm M, Miller A, Spruill W, Cobb H., Reinhardt B, Terry A, Reese L and Wade W: Influence of interactive videoconferencing on the performance of pharmacy students and instructors. *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol 64, 2000, 152-158
2. <http://www.webct.com>
3. <http://www.w3.org/AudioVideo>
4. <http://www.macromedia.com/software/flash>
5. <http://ok.helsinki.fi/megakonferenssi>

# “VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA EMPLEADO EN LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y SU COMPORTAMIENTO DURANTE UN AÑO”

*Ma. del Rosario Alemán, Lamay Dorta, Manuel Montané, José A. García, Marcos González, Alejandro Beldarraín, Leonardo Gómez, Yordanka Quiñones, Raiza Vázquez, Biunayki Reyes, Leoner A. Del Arco, Joel Alfonso.*

**Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.**

## RESUMEN

Este trabajo se basa en la validación del sistema de agua empleado en la producción del Anticuerpo Monoclonal (AcM) CB.Hep-1 para uso farmacéutico, el cual se encuentra conformado por un sistema de columnas intercambiadoras de iones para la desionización del agua dura conectado a tres lazos de agua que abastecen dos de ellos, a dos sistemas purificadores de agua (Milli-Q y Super-Q), los cuales entregan en los puntos de uso de estos sistemas un agua que cumple con las especificaciones descritas para este tipo de producción, a pesar de que el Super Q no es un equipo diseñado para la producción de agua purificada. Para la validación se chequearon 9 puntos de uso: (4 de agua desionizada y 5 de agua purificada) durante 30 días consecutivos; se realizó la determinación de carbono orgánico total (COT), chequeo de la microbiología según USP24. Todos los equipos empleados en el estudio fueron calibrados antes de iniciar el mismo.

Esta validación se realizó con el objetivo de verificar el funcionamiento del sistema de producción de agua para su utilización en el proceso de fabricación de un AcM empleado como inmunoligando para la purificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHBr). En todos los casos la calidad del agua obtenida cumplió con las especificaciones descritas para la producción del AcM, manteniendo su vigencia durante más de un año de trabajo posterior a dicho estudio. Teniendo en cuenta estos resultados, consideramos que es posible obtener agua purificada mediante la utilización de este sistema, aún cuando el diseño del mismo no fue considerado para este fin.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta en la industria biofarmacéutica, es la calidad de las materias primas y reactivos empleados en la producción de cualquiera de los productos fabricados en sus instalaciones, para lo cual es necesario conocer y aplicar las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

La Producción de AcM como parte del sistema de fabricación de la vacuna anti hepatitis B HEBERBIOVAC, en cumplimiento de las BPF realizó la validación de dicho proceso en el cual se incluyeron todos los sistemas vinculados a la producción, como una forma de garantizar el buen funcionamiento y la estabilidad del proceso, permitiendo de esta manera una consistencia y repetibilidad de los resultados del mismo.

Posterior a una remodelación de las facilidades de esta producción, se procedió a validar el sistema de agua de dicha producción, el cual garantizaría la puesta en marcha de la misma y alcanzar los niveles de producción anteriores sin incurrir en reproceso o reclamaciones inherentes a este reactivo por parte de los clientes.

Este trabajo tuvo como **primer objetivo** realizar la calificación del funcionamiento del sistema de producción de agua para su utilización en el proceso de fabricación del AcM, empleado como inmunoligando para la purificación del AgsHBr y como **segundo objetivo** demostrar que dicho sistema es capaz de mantener la calidad de agua requerida para esta producción, o sea, confirma la uniformidad y estabilidad del mismo.

## MATERIALES Y METODOS

Este sistema de producción de agua purificada, se encuentra conformado por dos sistema de columnas intercambiadoras de iones de 6 m<sup>3</sup> para la desionización del agua dura. Este sistema se encuenra conectado a tres lazos de agua que abastecen dos de ellos a

los sistemas purificadores de agua (Milli-Q y Super-Q), los cuales entregan en los puntos de uso de la producción un agua que cumple con las especificaciones de agua purificada requerida para este tipo de producción (ver tabla 1).

**Tabla 1:** Puntos de uso de agua desionizada (ADI) y purificada de la Producción de AcM muestreados durante el estudio de validación y el seguimiento posterior durante más de un año.

PUNTOS	COT	Microb	pH	Conduc	Sistema
Punto 1: Columnas de agua	X	X	X	X	Columnas ADI
Punto 2: Fregado con filtro	X	X	—	—	Columnas ADI
Punto 3: Preparación de soluciones con filtro	X	X	—	—	Columnas ADI
Punto 4: Aseguramiento de cultivo con filtro	X	X	—	—	Columnas ADI
Punto 5: Super -Q	X	X	—	—	Super-Q
Punto 6: Activación	X	X	—	—	Super-Q
Punto 7: Purificación	X	X	—	—	Super-Q
Punto 8: Inmovilización	X	X	—	—	Super-Q
Punto 9: Aseguramiento de Cultivo Celular	X	X	X	X	Milli-Q

En la **primera etapa** (la validación del sistema de agua) se realizó:  
a) La **calificación de la instalación (CI)** de todos los componentes del sistema donde se verifica mediante el uso del manual del fabricante, que la instalación sea realizada correctamente.

a) La **calificación de la operación (CO)** de todos los componentes del sistema evidenciando que cada sistema opera de acuerdo a las especificaciones de diseño del fabricante y para la aplicación propuesta, así como repetir consistentemente la operación y cumplir con los parámetros de control diseñados.

b) c). La **calificación del desempeño (CD)** del sistema de agua, la cual tiene como objetivo demostrar que todas las partes del sistema cumplen con las especificaciones de calidad requerida para el tipo de agua a utilizar en esta producción. Se muestrearon los 9 puntos de uso: (4 de agua desionizada y 5 de agua purificada) durante 30 días consecutivos. Se realizó la determinación de COT mediante un equipo medidor de COT, chequeo de la microbiología según USP24, medición de pH mediante pHmetro HANNA y medición de la conductividad mediante Conductímetro Radiometer CDM83.

En la **segunda etapa** se obtuvieron resultados del chequeo del mismo sistema de agua en los diferentes puntos de uso durante el proceso productivo, durante algo más de un año.

El equipamiento empleado tanto para la producción de agua como para realizar los controles establecidos durante la validación son los mismos, manteniendo el chequeo de la calibración de los mismos por el departamento de metrología perteneciente a la Dirección de Control de Calidad del CIGB.

## RESULTADOS Y DISCUSION

**Primera etapa:** Los resultados de la **CI** de todos los componentes del sistema de agua demostraron que el mismo se encontraba instalado correctamente según los manuales del fabricante. Los resultados de la **CO** del sistema durante tres chequeos, evidenció que los sistemas operan de acuerdo a las especificaciones de diseño y para la aplicación propuesta (ver tabla 2), permitiendo así repetir consistentemente la operación y cumplir con los parámetros de control diseñados.

**Tabla 2:** Resultados obtenidos en la **CO** del sistema de agua.

Sistemas	COT	Microbiología	Conduct	pH	Observaciones
Columnas de agua desionizada	102	29	0,4	5,9	La microbiología sólo se empleó como control interno
	136	28	0,2	5,8	
	110	26	0,6	6,0	
Purificador Milli-Q	145	<1	0,7	6,2	
	86	<1	0,6	6,3	
	97	<1	0,7	6,1	
Purificador Super-Q	148	<1	0,7	6,2	
	86	<1	0,7	6,0	
	110	<1	0,6	5,9	
Límites	≤500 ppb	50 UFC/mL (alerta) 100 UFC/mL (acción)	<2.1 μS/cm	Entre 5 y 7	

De acuerdo con los resultados obtenidos se comprobó que todos los controles e indicadores de los sistemas funcionan de acuerdo al manual de instrucciones del fabricante, evidenciando la integridad del mismo, es decir, no se encontraron fugas o salideros que pudieran afectar la calidad de

agua a entregar en cada punto de uso. Además, ningún valor de COT, microbiología, conductividad y pH exceden los límites de las especificaciones de calidad requeridas para esta producción. Por lo tanto, la fase de **CO** fue ejecutada satisfactoriamente dando paso a la **CD**.

En la **CD** realizada a todas las partes de dicho sistema durante el período de estudio, se comprobó que los valores obtenidos se encontraron por debajo de los límites establecidos para esta producción (ver tabla 2). Solo se chequeó conductividad y pH en los puntos de uso 1 y 9, correspondientes a las columnas de agua desionizada y el sistema purificador Milli-Q.

En las columnas de agua desionizada se realizó chequeo microbiológico solo como indicador o control interno de la producción, ya que el mismo no está establecido para este sistema de agua, sin embargo es posible mantener buenos resultados manteniendo un buen chequeo de la calidad de agua que procesa, así como el tiempo que debe permanecer produciendo sin regeneración de las resinas para mantener la entrega de un agua de buena calidad según especificaciones establecidas.

Los límites establecidos para el pH del agua de este sistema se encuentran entre 5 y 7 y la conductividad >2.1 μS/cm. Durante todo el tiempo de muestreo para el estudio de validación se comprobó que ambos parámetros se mantuvieron dentro del rango establecido para cada uno.

Para el sistema de producción de ADI, aunque no hay límites establecidos para microbiología y COT, se asumieron los existentes para el caso de agua purificada de nuestra producción, pues suministrándole a los sistemas purificadores un agua más limpia y controlada es posible obtener finalmente un agua purificada de mejor calidad y alargar más la vida útil de cada uno de los sistemas individualmente.

Los resultados de microbiología y COT para el agua purificada obtenida a partir del Super-Q y muestreada en los puntos de uso 5, 6, 7 y 8 se mantuvieron durante el estudio muy por debajo de los límites de alerta y especificación para este reactivo.

En la **segunda etapa**, correspondiente a la producción durante el año posterior a la validación del sistema de agua, se mantuvo el muestreo en los mismos puntos de uso ya mencionados durante la validación. Los resultados de los chequeos realizados durante este tiempo muestran que el sistema de columnas de ADI mantuvo durante ese período un buen chequeo y manipulación del mismo, lo cual se muestra en el gráfico de microbiología y COT (Fig. 1). Estos resultados son los que permitieron el buen funcionamiento del resto del sistema de producción de agua purificada.

Por otra parte, los resultados obtenidos en los análisis de COT y microbiología del agua purificada por el Super-Q y obtenida en los puntos de uso que este sistema abastece (5, 6, 7 y 8), demuestran que el sistema se mantiene en buenas condiciones de trabajo así como el buen manejo del mismo, permitiendo entregar un agua de calidad en cada punto de uso.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en los ensayos realizados en las distintas calificaciones podemos concluir que el sistema de producción de agua, visto en cada una de sus partes (sistema de columnas de agua desionizada, Super-Q y Milli-Q), es capaz de producir de forma constante un agua desionizada y purificada que cumplen con las especificaciones de calidad descritas para esta

producción, por lo que es posible su utilización en la producción del AcM empleado en el inmunoabsorbente, lo cual ha mantenido su vigencia durante un año de trabajo.

## REFERENCIAS

- Plan Maestro de Validación de la Producción de Anticuerpos Monoclonales.
- Protocolo de Validación del sistema de agua de la Producción de Anticuerpos Monoclonales.
- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Annex: Guidelines on the Validation of Manufacturing.
- Processes WHO/PHARM/93.562. WHO Technical Report Series N° 823. 1992.
- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. WHO Technical Report Series, N° 823. 1992

Fig. 1: Resultados de la microbiología y COT del agua desionizada (ADI) en el punto de uso No.1 durante la validación y un año de producción.

