

## Planta fraccionadora de derivados plasmáticos

Barrios, Eva\*

### Historia

El proyecto de una Planta fraccionadora de plasma para la obtención de derivados sanguíneos en Venezuela, se gesta desde los años setenta producto del panorama existente en el país en relación al uso de hemoderivados importados en un 100%, la posibilidad de desarrollar y estandarizar la metodología de fraccionamiento, la creciente demanda por parte de los Bancos de Sangre nacionales de derivados plasmáticos y la existencia de materia prima (plasma) para llevar a cabo dicho proyecto.

En Diciembre de 1988 se crea Quimbiotec, C.A. como empresa venezolana sin fines de lucro, perteneciente al Estado Venezolano con la participación del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), cuyo objetivo es la elaboración y comercialización de derivados sanguíneos y otros productos químicos y biológicos para satisfacer las demandas del mercado venezolano y proyectarse a la región andina. El primer proyecto asignado a Quimbiotec, fue el desarrollo y puesta en marcha de la Planta de Derivados Sanguíneos (PPDS) para la obtención de productos de uso terapéutico a partir del plasma humano (Albúmina, Factores de Coagulación, Inmunoglobulinas).

Es precisamente en el año 1988 cuando Quimbiotec se constituye como el brazo empresarial del IVIC y, dado el origen de la materia prima principal (plasma), la ley de Transfusión y Bancos de Sangre le otorga al estado el procesamiento industrial de la misma, generando una empresa con fines sociales, cuyas ganancias permitirían su manutención y consecuentes inversiones en nuevos proyectos y tecnología avanzada.

Durante el año 1989 se selecciona el Método de Cohn modificado como el aplicado para llevar a cabo el fraccionamiento de plasma y subsiguiente purificación

de las fracciones que representarán finalmente los productos terapéuticos. La elección y transferencia de esta metodología se realizó en base al funcionamiento de plantas fraccionadoras de diferentes países como Francia, Alemania, Holanda y Estados Unidos, llevando a cabo una licitación para la transferencia tecnológica a través de una empresa de origen alemán Seitz Enzinger Noll A.G. (SEN) para la dotación de equipos, así como también de la Cruz Roja Alemana para la transferencia de procesos. Ya en el año 1.992 finaliza la construcción física siguiendo la instalación y pruebas de los equipos para llevar a cabo la puesta en marcha de la planta. En este año se cuenta con la asesoría de un experto norteamericano Dr. Fred Rothsein, culminando el contrato con el SEN durante el año 1996.

En el año 1997 se obtiene el registro del primer producto representado por la Albúmina Humana al 20%. Este avance marca el comienzo de una nueva etapa durante la cual se fortalece la estructura organizacional de la empresa creando la Gerencia de Desarrollo e incorporando personal farmacéutico experto en el área de Producción, así como auditores de procesos para el levantamiento escrito de los procedimientos y procesos. Durante ese mismo año, se establecen alianzas con empresas de origen francés para lograr asesorías orientadas al desarrollo del Factor VIII, así como también se fomentan las relaciones con la Planta de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), de la cual se obtienen evaluaciones de diferentes Departamentos como Producción, Control de Calidad y Desarrollo, etapa marcada por la transferencia tecnológica para iniciar la producción de Inmunoglobulinas G líquida e intramuscular. De las operaciones del Laboratorio de Desarrollo se elaboran lotes piloto y se llevan a cabo estudios de estabilidad en los Laboratorios de Control de Calidad para lograr el

\*Jefe Laboratorio de Serología, QUIMBIOTEC, C.A., Venezuela.

registro de este producto en el año 1999, cuya presentación inicial es un liofilizado, para pasar a una presentación líquida mediante un cambio de formulación en el año 2000. A partir de ese mismo año, mediante una transferencia de tecnología de la compañía francesa CLB, se optimiza el proceso de fraccionamiento de la Pasta II para la obtención de Inmunoglobulinas. En el Laboratorio de Desarrollo se realizó la evaluación, aplicación y transferencia del proceso de purificación al Departamento de Producción, obteniéndose el registro de la nueva presentación para el año 2002. Durante los últimos diez años se han desarrollado Inmunoglobulinas específicas de uso intramuscular como Antitetánica y Anti D y diferentes presentaciones de las Inmunoglobulinas intravenosas, desarrollándose la Inmunoglobulina intramuscular Anti Hepatitis B como nuevo producto a registrar. Así mismo, desde el año 1998 se inicia el desarrollo del Factor VIII cuyo registro se obtiene en el año 2000.

La puesta en marcha de la Planta Productora de Derivados Sanguíneos representa el logro del primer proyecto de Quimbiotec, C.A., considerándose el año 2000 como el de inicio de operaciones.

Entre los años 2000 y 2001 se gesta la idea de una Planta Productora de Fármacos mediante tecnología recombinante, mostrando sus primeros avances entre los años 2000 y 2004 durante los cuales se redirecciona la Gerencia de Desarrollo y se crea la Gerencia de Desarrollo Analítico. Entre los años 2004 y 2008 se instalaron los Laboratorios de Purificación y Fermentación para la elaboración de productos mediante Ingeniería Genética, adquiriendo materia prima purificada para realizar la formulación y envasado del producto e iniciar el proceso de registro.

Dentro de los procesos de Desarrollo se encuentra la fase de transferencia tecnológica, llevando a cabo la primera para el G-CSF en el año 2004. Al final del año 2005 se realiza en llenado de lotes piloto de G-CSF, Eritropoyetina e IFN alfa 2B, iniciando los estudios de estabilidad, especialmente de tres lotes elaborados a escala piloto de G-CSF.

Actualmente en Quimbiotec, se continúa llevando a cabo el abastecimiento de hemoderivados (Albumina Humana, Inmunoglobulinas, Factor VIII, Arginato de Hemina), desarrollando a escala industrial el Complejo Protrombínico, Factor IX y Anti trombina III. Así mismo, se encuentra iniciando un proyecto para la elaboración de Anti veneno y vacuna contra la influenza humana y levantando el proyecto para la elaboración de insulina, al mismo tiempo que se pretende la culminación de la construcción de la Planta de Recombinantes y el inicio del proceso de registro del primer producto de tecnología recombinante (G-CSF)

## Actividades de la PPDS

### Abastecimiento

Mediante la recolección nacional de materia prima

(plasma humano), Quimbiotec dedica sus recursos a la elaboración de hemoderivados acompañada de la divulgación y seguimiento para el uso adecuado, distribución y optimización de inventarios en las farmacias hospitalarias en el marco de una misión social como es manufacturar y comercializar derivados sanguíneos y otros productos químicos y biológicos de alta tecnología en áreas donde existen ventajas competitivas, actuando como elemento de vinculación entre centros de investigación nacional y el sector productivo, así como entre el sector tecnológico y el sector productivo de bienes y servicios, encontrando en sus funciones un beneficio para la comunidad.

Contar con un suministro constante de materia prima, responde a la obtención de plasma mediante donaciones de sangre completa y plasmaféresis en el marco de una estrategia basada en cuatro programas de recolección de plasma humano:

#### Plan de Intercambio:

Actualmente constituido por alrededor de 200 Bancos de Sangre a nivel nacional con los cuales se lleva a cabo el intercambio de bienes y servicios por plasma obtenido mediante donaciones de sangre completa las cuales representan aproximadamente (datos 2008) 23.000 litros de plasma recolectado.

#### Centros de Recolección Quimbiotec:

Conocidos como Centros Regionales en los estados Lara y Carabobo promoviendo la donación voluntaria (sangre completa y plasmaféresis), e incrementando así el autoabastecimiento para recolectar anualmente aproximadamente 12.000 litros de plasma.

#### Banco de Sangre de la PPDS:

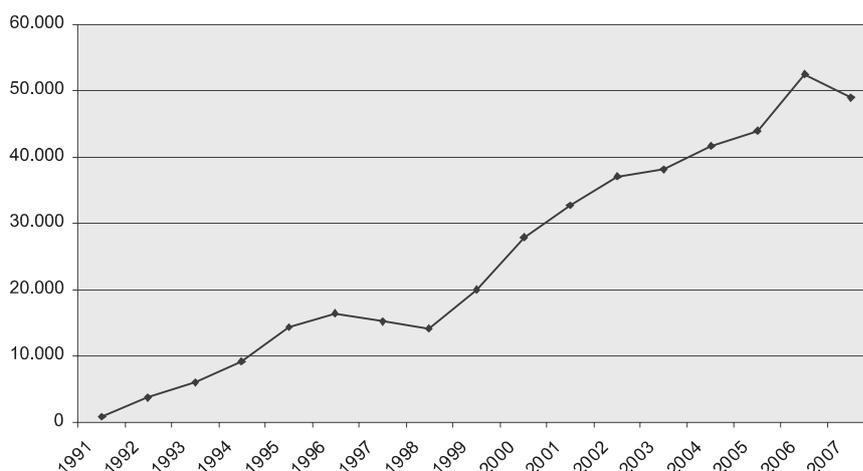
Promoviendo la captación y donación de sangre completa y plasma en el Banco de Sangre de la PPDS y mediante la realización de unidades itinerantes en instituciones públicas y privadas atendiendo a los donantes en sus lugares de trabajo; recolectando anualmente cerca de 8.000 litros de plasma.

#### Plasmaféresis Intrahospitalarias:

Desde 1994 se han colocado máquinas de plasmaféresis en las instituciones hospitalarias, recolectando aproximadamente 22.000 litros anualmente.

Desde el año 1993 hasta el año 2008 se ha logrado incrementar la recolección aproximadamente 5 veces (10.000 a 60.000 litros) por lo que el resto de la materia prima requerida para suplir las demandas de producción se obtiene mediante la adquisición de subproductos importados (pastas).

## Desarrollo de la Recolección de Plasma 1991-2007



### Control de Calidad

La clasificación inicial del plasma en apto o no apto para el proceso productivo se lleva a cabo en el Laboratorio de Serología en donde se realiza el despistaje para los marcadores serológicos de infección. A saber: AgSHB, Anti CoreHB, Anti HCV, Ag/Ac HIV, Anti HTLV, Anti T. cruzi y Anti T. pallidum, realizado mediante técnicas serológicas, basadas en casi un 100% en la técnica de ELISA. Así, todo el plasma que resulte No Reactivo a los marcadores de infección por HBV, HCV, HIV y Treponema pallidum es aprobado inicialmente para ser sometido a pruebas de despistaje molecular mediante PCR para los Virus de Hepatitis B, Hepatitis C, Inmunodeficiencia Humana y Parvovirus, ampliando el margen de detección de cualquiera de estos agentes al analizar el plasma en pools.

Iniciado el proceso productivo mediante la mezcla de las unidades de plasma aprobadas, se desencadenan una serie de eventos para el fraccionamiento plasmático durante los cuales se realizan varios ensayos destinados a garantizar la pureza y calidad microbiológica del producto final, realizando determinaciones de proteínas, potencia, título de endotoxinas, pH y otras para garantizar que todas las variables físico químicas, microbiológicas y biológicas se encuentran dentro de las especificaciones requeridas para obtener productos de alta pureza e inocuos al ser humano. Las fracciones obtenidas (Criopasta, Pasta II y Pasta V) son sometidas a procesos de purificación, los cuales varían de acuerdo a la proteína de interés (Factor VIII, Inmunoglobulinas y Albúmina respectivamente). Todos los productos son formulados utilizando estabilizantes adecuados que garantizan la viabilidad de la proteína e igualmente son sometidos a eventos de inactivación viral validados de acuerdo a los estándares internacionales.

### Comercialización

Desde el año 1998 existe en Quimbiotec la Gerencia de Comercialización cuyo objetivo es el mercadeo de los hemoderivados obtenidos, realización de campañas de promoción y divulgación, determinar los canales de distribución y venta, evaluar las demandas de la población, monitorear el uso de los productos registrando cualquier evento adverso durante su administración, optimizar el inventario en las farmacias de los hospitales y realizar los estudios requeridos para la atención del mercado. De acuerdo al tipo de venta la distribución planteada es del 7% para el IVSS, 84% Ministerio de Desarrollo Social, 4% otras ventas y 3% para exportación. Los objetivos del Programa de Optimización de Uso en el sector público implementado desde el año 1999 entre el Ministerio de Salud y Quimbiotec se resumen en: garantizar la disponibilidad de hemoderivados al dotar a los centros asistenciales en el ámbito nacional, mejorar la terapia a los pacientes quienes acceden las tratamientos preciso e indicado sin costo minimizando los efectos adversos que pudieran ocasionar tratamientos alternativos, seguridad transfusional al administrar a los pacientes productos concentrados sometidos a técnicas de inactivación viral, ahorro en días de hospitalización, aumentar la recepción y uso de plasma para fraccionamiento y lograr la autosuficiencia en componentes sanguíneos y hemoderivados.

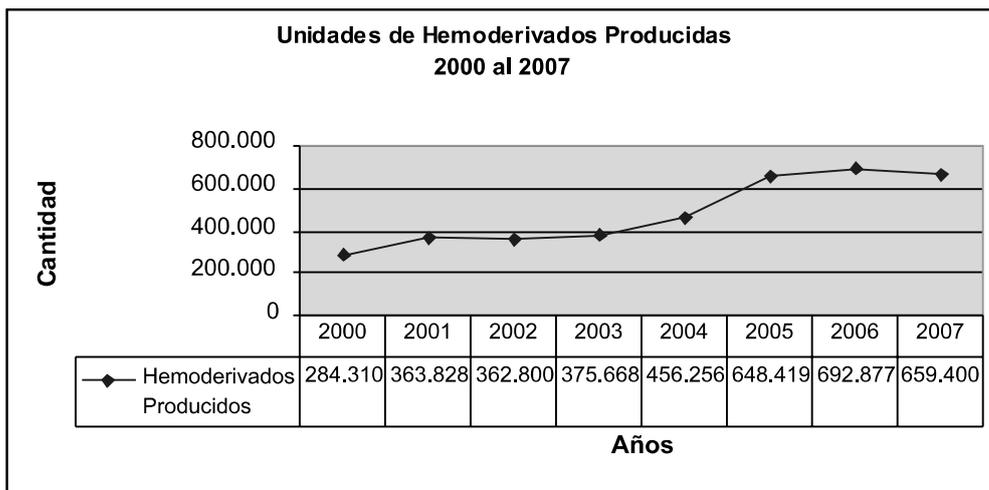
En relación a la optimización del uso de hemoderivados se encuentra que desde el año 1999 hasta el año 2008 el consumo de Albúmina Humana al 20% en Kg/millones de habitantes se ha incrementado de 18,08 a 115,26, así mismo en el caso de la Inmunoglobulina G polivalente desde el año 2000 hasta el año 2008 ha sido de 3,23 hasta 13,88 y en el caso de Factor VIII se distribuyeron aproximadamente

17.000.000 UI durante el año 2008 lo cual representaría hasta 49.000 pacientes atendidos. El Programa de Optimización también contempla la distribución de Inmunoglobulinas con elevados títulos de Anticuerpos específicos como la Anti D, Anti Tétanos y Anti Hepatitis B. En relación a los anteriores puede destacarse que desde el año 2002 se trabaja en el programa de para la prevención de isoimmunización de madres Rh Negativo, esperándose una cobertura superior al 90% de las madres de alto riesgo que acuden a consultan prenatal, lo cual, para efectos de las expectativas durante el año 2008 representó que se esperara la solicitud de al menos 11.000 viales de Ig G hiperinmune Anti D, basándose en una tasa de nacimientos de 22 x 1.000 habitantes/año con una prevalencia del 0,68%. Adicionalmente, para el año 2008 se estimó la dotación de aproximadamente 1.000 viales de Inmunoglobulinas con elevados títulos de anticuerpos Anti tetánicos y en el caso de Anti Hepatitis B, de unos 4.200 viales.

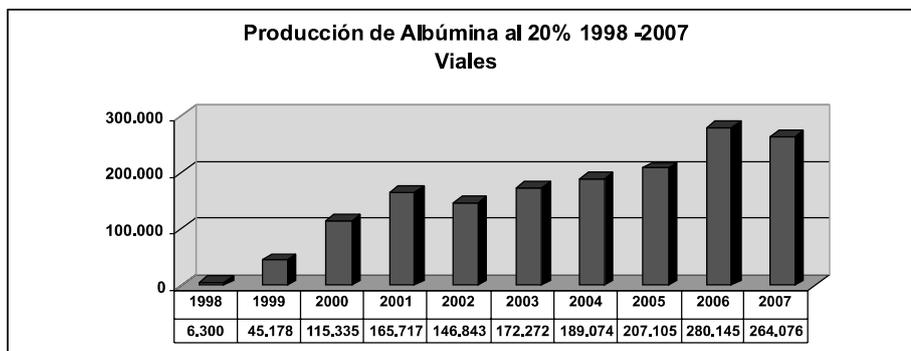
Asegurar que los hemoderivados de Quimbiotec, se utilizan en forma idónea en los centros hospitalarios del país requiere de un equipo multidisciplinario que visita semanalmente los servicios verificando la dispo-

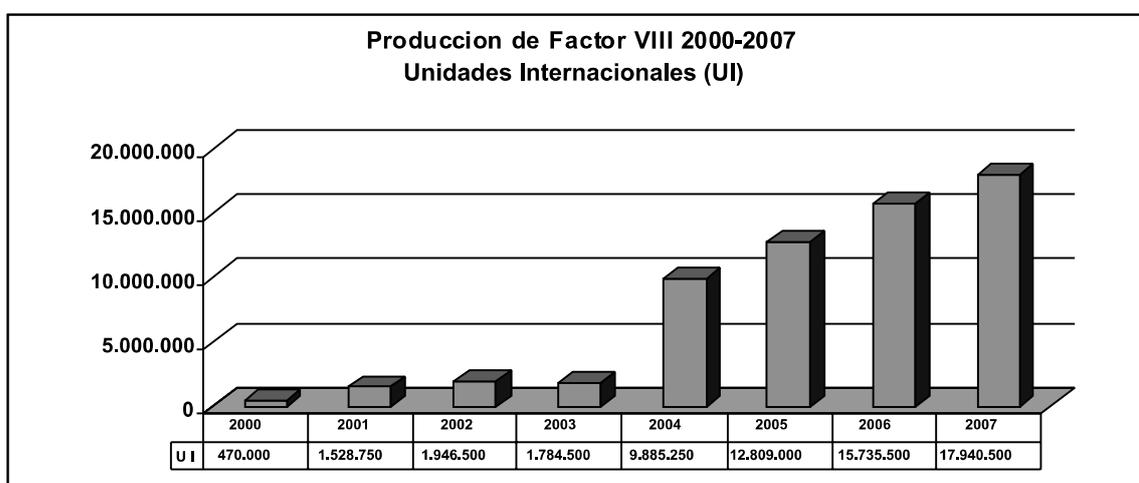
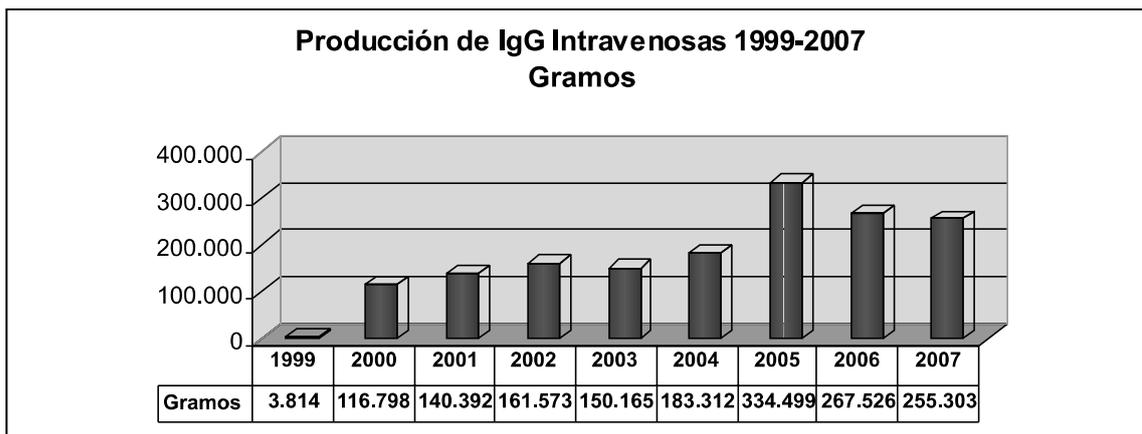
nibilidad en las farmacias, nuevas indicaciones y datos de uso, recolectando información inherente a las fechas de solicitud de los productos, presentación y cantidad de los mismos, patología diagnóstica y servicio hospitalario que administró el hemoderivado. Toda la información recabada es ingresada en forma electrónica en un sistema de red intranet utilizando la codificación para la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) a fin de ser analizada y evaluada estadísticamente. Trimestralmente se emite un reporte con los resultados de uso, mostrando la cantidad de hemoderivados utilizados, número de pacientes atendidos, diagnóstico y cualquier desviación asociada a la prescripción y dosificación. El estudio de uso se lleva a cabo en 55 hospitales a nivel nacional, donde el consumo de los productos representa aproximadamente el 80% del consumo total de los hemoderivados distribuidos a todos los hospitales, en el Programa de Optimización.

Los resultados de la gestión en unidades de producción "viales" desde el 2000, inicio de operaciones, al 2007, se muestran a continuación:



**El factor VIII se considera en viales de 250 UI y la inmunoglobulina en viales de 1 gramo.**





## Nuevos Proyectos

En los últimos 5 años, se han desarrollado una serie de actividades orientadas a la obtención y registro de nuevos productos, implementando nuevas tecnologías mediante el ensamblaje de nuevos Laboratorios y áreas productivas. Así, se han forjado avances en relación a la estandarización de técnicas para bioensayos, mapeos peptídicos, determinación de ADN y ELISA aplicadas al estudio de G-CSF, EPO, IFN alfa 2b, Factor VIII recombinante, en conjunto con la realización de lotes piloto de purificación y fermentación para la obtención de materia prima destinada a la elaboración de G-CSF. Actualmente sometidos a evaluación se encuentran los proyectos relacionados con la obtención de Hormona del Crecimiento Humano, Vacuna Recombinante anti-Hepatitis B e Insulina humana recombinante.

*nología, Ministerio del Poder popular para la Salud, Fuerza Armada Nacional, Bancos de Sangre Nacionales, Hospitales y Farmacias Hospitalarias.*

*Universidad Central de Venezuela*

*Instituto de Estudios Avanzados*

*Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias*

*Instituto Nacional de Higiene*

*Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba.*

*Proveedores nacionales e internacionales.*

*Representantes de Quimbiotec en Colombia, Perú, Bolivia, Brasil y Nicaragua*

*ICGEB (International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology) Italia e India*

*Genscript USA*

*Pangen Corea*

*Universidad Nacional de Buenos Aires. Argentina*

## Aliados

*Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y Tec-*

Quimbiotec es una empresa del Estado sin fines de lucro, cuyas actividades promueven la elaboración de productos que reemplacen importaciones y que se utilicen en la mejor atención de venezolanos que hasta el

momento no hubieran tenido acceso a ellos por su escasez y costo.

La intención es atender al menos el 87% de la población venezolana, en forma idónea y con la calidad que representa la distribución de productos biológicos. En resumen, atender pacientes cubiertos y no cubiertos por la seguridad social, e inclusive mejorar la atención de los protegidos por el seguro, así como, extender los beneficios de contar con plantas de alta tecnología a los países de la Región Andina, Centro América y el Caribe. QUIMBIOTEC y la PPDS son organizaciones únicas en el país. Su desarrollo ha requerido un esfuerzo gerencial considerable a nivel político, financiero, ingenieril, tecnológico y educativo. Gracias al IVIC, Venezuela cuenta hoy con una empresa capaz de pro-

ducir albúmina plasmática inmunoglobulinas y factores de coagulación. Para el MSDS y el Estado Venezolano, QUIMBIOTEC constituye además el elemento modernizador e industrializador que le da carácter de sistema al conjunto de bancos de sangre y otras entidades que hasta ese momento habían venido actuando individualmente. Y más allá de la PPDS, QUIMBIOTEC se proyecta con miras a producir y comercializar otros productos químicos y biológicos que tengan un alto componente tecnológico proveniente de las investigaciones del IVIC y otras instituciones, ubicándose así como dispositivo de transferencia desde el sector científico hasta el sector productor de bienes y servicios.