

PROPUESTAS DE MEJORA EN LA ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO PARA LA VACUNA ABDALA

PROPOSALS FOR IMPROVEMENT IN THE WORK ORGANIZATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT PRODUCTION PROCESS FOR THE ABDALA VACCINE

Ivan Ricardo Estenoz Rodríguez

Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría” (CUJAE), Marianao, La Habana, Cuba

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Playa, La Habana, Cuba

estenozivan@gmail.com

Recibido: 04 noviembre 2024 / Aceito: 03 fevereiro 2025 / Publicado: 01 março 2025

ABSTRACT. During 2021, the Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) started the production of the active pharmaceutical ingredient (IFA) of the recombinant protein of the receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 virus (RBD) for the Abdala vaccine. The purpose of this article is to develop proposals for improvement in the work organization, to increase the productivity of the process. Different tools were used such as General Problem Solving Method, Flow Chart (OTIDA), Expert Interviews, Cause - Effect Diagram, Individual Continuous Observation Technique, Critical Examination and Multiple Activities Diagram, among others. The process has a capacity of 16 batches and the limiting point is the Fermentation operation. The main problems detected are difficulties in the distribution of the workload and in the use of working time. A redesign of the organization of the activities of the Fermentation operation is proposed, adjusting production to 100 % of its capacity, and increasing productivity by 103,84 %. An improvement proposal is presented in the use of the work time of the operators of the Solution Preparation activities, having a productivity dynamic of 11,35 %.

Key Words: biopharmaceutical industry, methods engineering, work organization, productivity.

RESUMEN. Durante el 2021 el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se destinó a la producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) para la vacuna Abdala. El presente artículo tiene como propósito desarrollar propuestas de mejora en la organización del trabajo para elevar la productividad del proceso. Se emplearon diferentes herramientas como: Método General de Solución de Problemas, Diagrama de Flujo (OTIDA), Entrevistas a Especialistas, Diagrama Causa – Efecto, Técnica de Observación Continua Individual, Examen Crítico y Diagrama de Actividades Múltiples, entre otros. El proceso tiene una capacidad de 16 lotes y el punto limitante es la operación Fermentación. Los principales problemas detectados son: dificultades en la distribución de la carga de trabajo y en la utilización del tiempo de trabajo. Se propone un rediseño de la organización de las actividades de la operación Fermentación, ajustando la producción al 100 % de su capacidad, y aumentando la productividad en un 103,84 %. Se realiza una propuesta de mejora en la utilización del tiempo de trabajo de los operarios de las actividades de Preparación de Soluciones, teniendo una dinámica de la productividad de 11,35 %.

Palabras Clave: industria biofarmacéutica, ingeniería de métodos, organización del trabajo, productividad.



1. INTRODUCCIÓN

La biotecnología es la aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a las partes, productos y modelos para alterar materiales vivos o no vivos para la producción de bienes y servicios (Van Beuzekom & Arundel, 2009). Abarca el desarrollo de métodos para el tratamiento de enfermedades, el desarrollo de la agricultura (p. ej. alimentos mejorados genéticamente), y el cuidado medioambiental a través de la biorremediación, el tratamiento de residuos y productos para la limpieza de contaminantes. (Rodríguez & Cabrera, 2018). Actualmente, la variedad de fármacos y vacunas ha alcanzado altos niveles. Los fármacos biológicos constituyen el 30 % del mercado farmacéutico mundial, el 40 % de los proyectos de desarrollo de la industria farmacéutica y el 50 % de los 100 fármacos de mayor venta (E. M. Díaz, Rodríguez, Martínez, Dávila, & Serra, 2020).

La industria biofarmacéutica cubana se fundó hace más de 35 años. El país estableció un modelo propio de ciencia e innovación basado en las técnicas de ingeniería genética moderna, formando parte central de la estrategia de desarrollo del país (E. M. Díaz et al., 2020; Rodríguez & Cabrera, 2018). Cuba ha invertido el porcentaje más alto de PBI en América Latina en esta industria, y cuenta con capital humano y capacidades nacionales fundamentales para abrirse paso entre las potencias internacionales en el desarrollo de vacunas (López, 2020).

El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó como una pandemia la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Ante esta situación, se inician estudios para encontrar soluciones que propicien un mejor tratamiento contra la enfermedad y la propagación de la misma (Marañón Cardonne, Griñán Semanat, Landazuri Llago, & Marañón Reyes, 2020).

El Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) y el Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica (Biocubafarm), elaboraron un programa conjunto de investigación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad, iniciado en febrero del 2020. Para ello se revisó información recogida de investigaciones clínicas registradas en la base de datos clinicaltrials.gov, el sitio web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del registro público cubano de ensayos clínicos (Marañón Cardonne et al., 2020).

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba (CIGB) es una institución de investigación científica destinada a la salud humana, las producciones agropecuarias, acuícolas, la industria y el medio ambiente. Su misión es lograr novedosos resultados de investigación,



materializados en innovaciones con altos niveles de rentabilidad, que contribuyan al bienestar en las esferas de la salud humana y la producción agropecuaria, con un marcado respeto por la preservación del medio ambiente, la mejora continua de la calidad y la satisfacción del cliente.

La Planta 1 es la unidad productiva más grande del área, la cual durante todo el 2021 se destinó a la producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) para la vacuna Abdala.

Los ensayos realizados demostraron que la vacuna Abdala es segura, bien tolerada e induce respuestas inmunitarias contra el SARS CoV-2 (B. Díaz & Vallejo, 2022; Hernández-Bernal et al., 2022; Limonta Fernández et al., 2021).

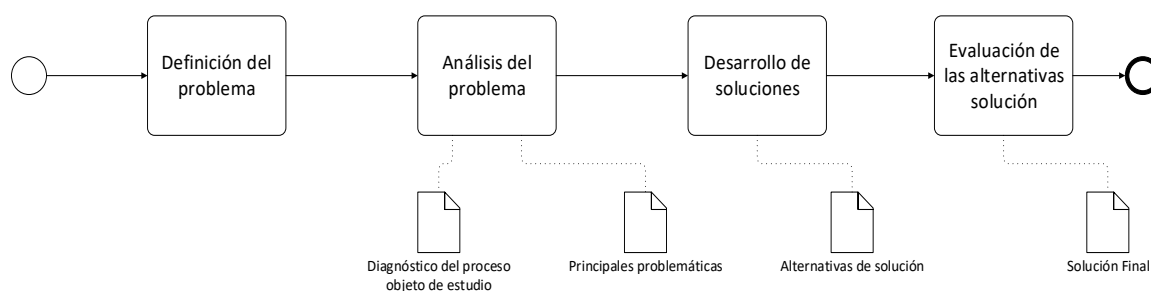
Este proceso presenta una gran importancia social y económica debido al impacto negativo generado por la pandemia del Coronavirus en todos los sectores de la industria. El desarrollo del proceso productivo del IFA de RBD ha permitido, prácticamente, erradicar la propagación del virus, y por tanto, reducir significativamente las muertes por la enfermedad.

El objetivo de este artículo es desarrollar propuestas de mejora en la organización del trabajo del proceso de producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) para la vacuna Abdala en la Planta 1 del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), desde la perspectiva de la ingeniería de métodos y tiempos, para elevar la productividad del proceso.

2. MÉTODO

La información fue recopilada a partir de la consulta a especialistas. Se emplea el Método General de Solución de Problemas representado en la Figura 1.

FIGURA 1 - ETAPAS DEL MÉTODO GENERAL DE SOLUCIÓN DE PROBLEMAS APLICADAS



FUENTE: Elaboración propia basado en (Castellanos, Santos, Álvarez, & Méndez, 2011)



Además, se emplean las herramientas: Diagrama de Flujo o Analítico (OTIDA) para representar el proceso de obtención de un lote de IFA de RBD, Entrevistas a Especialistas, Tormenta de Ideas, Diagrama Causa – Efecto o Ishikawa, Balance de Carga y Capacidad, Técnica de Observación Continua Individual, Examen Crítico y Diagrama de Actividades Múltiples. Se emplea el software de simulación Arena. Otras herramientas utilizadas son: Word, Excel, Visio, EndNote.

3. RESULTADOS

Se reúnen especialistas relacionados directamente con el proceso productivo y la gestión de las materias primas, además, se realiza la observación directa del proceso.

3.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La producción de IFA de RBD para la obtención de la vacuna Abdala, por el carácter urgente de su distribución no trabaja bajo demanda. Inicialmente, se realizaba 1 lote por semana, pero con el paso de los meses se extendió la producción a 2 lotes por semana. Se requiere de un estudio de la capacidad total del proceso para futura exportación, analizar la máxima producción posible a partir de los recursos existentes, para determinar un plan de producción acorde a este, y aumentar la productividad del proceso. Se especula que la producción puede ser mayor, la efectividad del proceso de producción se ve afectada por problemas de carácter externo y problemas relacionados con la organización del trabajo y el personal. Este constituía el proceso de mayor prioridad debido a la necesidad de mitigar las consecuencias de la pandemia.

3.2 ANÁLISIS DEL PROBLEMA.

La Planta 1 es la unidad productiva más grande del área, es una planta multi-producto y multi-propósito. Se divide en: Área de Apoyo, Área de Fermentación o Área de Biofermentación Recobrada y Área de Purificación.



3.2.1 Descripción del proceso de producción de un lote de IFA de RBD para la formulación de Abdala.

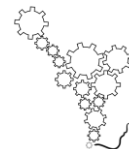
El proceso de producción del IFA de RBD tiene una duración aproximada de 72 horas. Este comienza con la solicitud de los insumos que se necesitan al departamento de logística. Con 24 horas de antelación se le informa al departamento Gestión de la Calidad y Asuntos Regulatorios (GECAR) el volumen de insumos que se encuentran a disposición de la línea y las características que posee (se realiza una inspección de calidad), una vez confirmado que las cantidades requeridas están en norma de consumo, se autoriza el inicio del proceso de producción. Luego, esta mercancía se envía a la Unidad de Apoyo. Es esta Unidad la que prepara las soluciones y los medios de cultivo para el Área de Fermentación, y desde donde salen todas las muestras y desechos generados en el proceso.

En el Área de Fermentación tienen lugar tres etapas fundamentales del proceso:

- Fermentación, donde también se realizan pruebas de control de procesos. (Duración: alrededor de 41 horas);
- Centrifugación (Duración: alrededor de 5 horas);
- Filtración 1 (Duración: alrededor de 4 horas).

Incluyendo las tareas previas de preparación y las limpiezas posteriores que reciben los equipos, la duración total de la operación Fermentación es de 48 horas. A medida que se va obteniendo el medio de cultivo fermentado se realiza la operación Centrifugación, y de forma continua, se va realizando la Filtración correspondiente. Luego se envía el producto resultante por medio de tuberías al Área de Purificación, donde se receptiona en tanques de 200 L, 600 L, 750 L y 3000 L. Una vez que llega el producto fermentado, se realizan las siguientes operaciones.

- Concentración 1 (duración: 4 horas). Se obtienen 120 L de semiproducto;
- Filtración 2 (duración: alrededor de 15 min);
- Cromatografías IMAC y BUTIL (duración: 5 horas cada uno). Se obtienen 20 L de semiproducto en una bolsa;
- Concentración 2 (Duración: 4 horas);
- Filtrado final. (Duración: 1 hora).



En caso de que alguna de las pruebas de control de proceso o calidad arroje resultados no acordes a los reglamentados, la producción se detiene, se desecha todo el lote de producción y se procede a corregir el error que haya provocado la irregularidad. El resultado final de IFA de RBD, se almacena entre 4 y 8 °C cuando tiene uso inmediato y a -20 °C cuando se almacena por un largo período. Este IFA se lleva a la Planta de Formulación y Envase donde se formula el producto terminado. Los lotes poseen, generalmente, un pesaje de 60 gramos, aunque varía en dependencia de la concentración que exige la Planta de Formulación y Envase.

En la Tabla 1 se presenta un resumen de la cantidad de operarios, sus responsabilidades y el régimen laboral por operación.

TABLA 1 - OPERACIONES DE LA PLANTA 1 PARA LA PRODUCCIÓN DE IFA DE RBD. TOTAL DE OPERARIOS, RESPONSABILIDADES Y RÉGIMEN LABORAL.

ÁREA DE TRABAJO	OPERACIÓN	TOTAL DE OPERARIOS	RESPONSABILIDAD	RÉGIMEN LABORAL
Fermentación	Preparación de Soluciones	3	1. Preparar materiales. 2. Pesaje. 3. Higienización.	1. 8 h/día 2. 8 h/día 3. 12 h/36h
	Fermentación	3	1. Coordinador general. 2. Revisión, programación y control de equipos. 3. Revisión, programación y control de equipos.	1. 8 h/día 2. 24 h/t 3. 24 h/t
	Centrifugación			
	Filtración	2	1. Revisión, programación y control de equipos. 2. Revisión, programación y control de equipos.	1. 24 h/t 2. 24 h/t
Purificación	Preparación de Soluciones	3	1. Preparar materiales. 2. Pesaje. 3. Higienización.	1. 8 h/día 2. 8 h/día 3. 12 h/36h
	Concentración 1	2	1. Revisión, programación y control de equipos. 2. Revisión, programación y control de equipos.	1. 24 h/t 2. 24 h/t
	Filtración			
	Cromatografía IMAC	2	1. Revisión, programación y control de equipos. 2. Revisión, programación y control de equipos.	1. 24 h/t 2. 24 h/t
	Cromatografía BUTIL			
	Concentración 2	2 (Los mismos operarios de la Concentración 1)	1. Revisión, programación y control de equipos. 2. Revisión, programación y control de equipos.	1. 24 h/t 2. 24 h/t
	Filtración Final	2	1. Revisión, programación y control de equipos. 2. Revisión, programación y control de equipos.	1. 24 h/t 2. 24 h/t

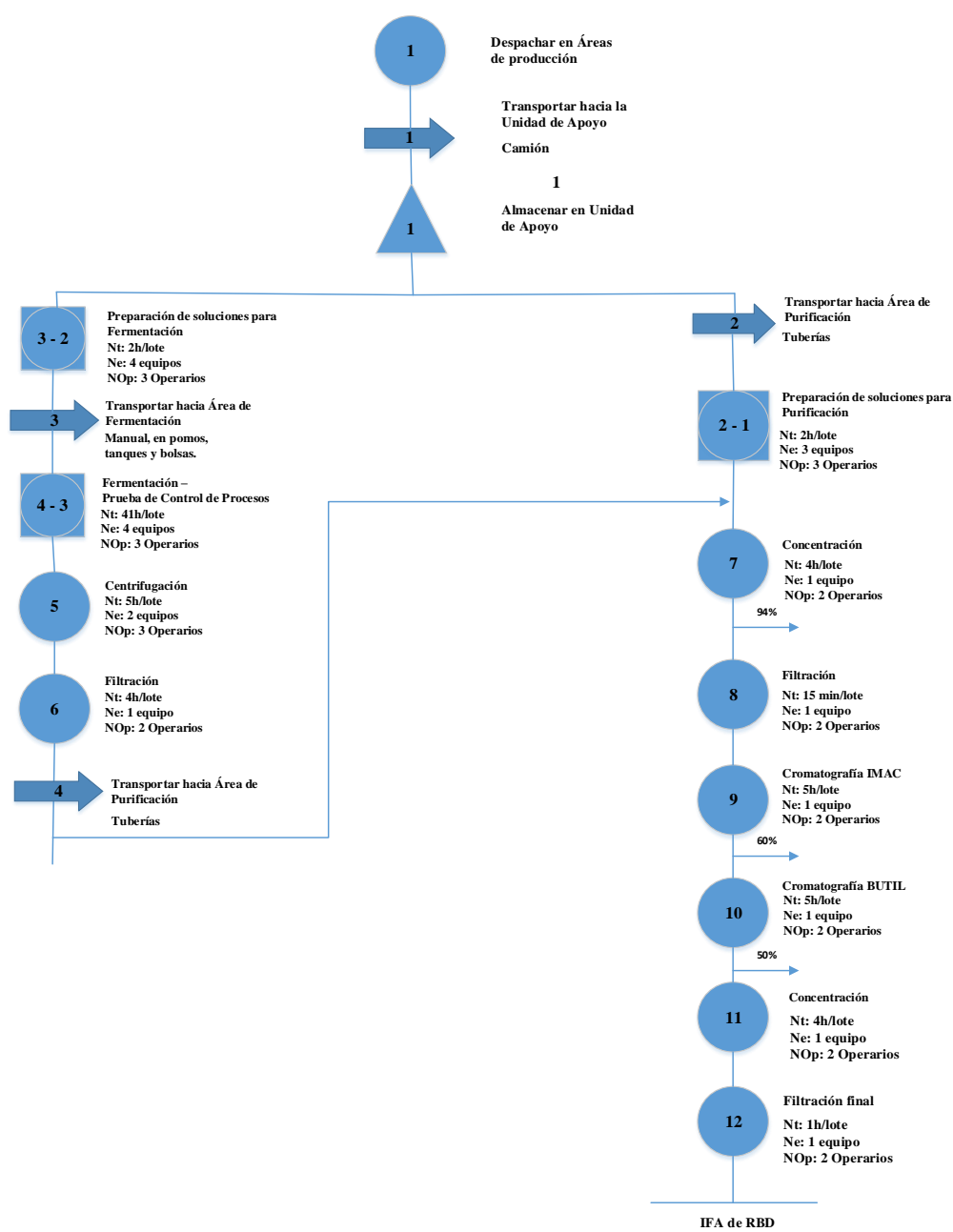
FUENTE: Elaboración propia



Para las operaciones principales del proceso de producción del IFA en la Planta 1 se necesitan en total 17 trabajadores. Estas operaciones son: Fermentación – Centrifugación, Concentración – Filtración y Cromatografía IMAC- Cromatografía BUTIL.

Se representa el proceso descrito en un diagrama OTIDA (Figura 2). En total se llevan a cabo 12 operaciones, 3 inspecciones y 4 transportaciones.

FIGURA 2 - PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL IFA PARA LA OBTENCIÓN DE LA VACUNA ABDALA EN LA PLANTA 1 DEL CIGB



FUENTE: Elaboración propia



Inicialmente la producción era de 4 lotes por mes, luego alcanzó la suma de 8 lotes. Se realiza un balance de carga y capacidad para conocer la máxima producción posible de la línea y detectar el punto limitante del proceso.

3.2.2 Balance de Carga y Capacidad del proceso de producción del IFA de RBD para la obtención de Abdala.

Para realizar el Balance de Carga y Capacidad se tiene en cuenta que:

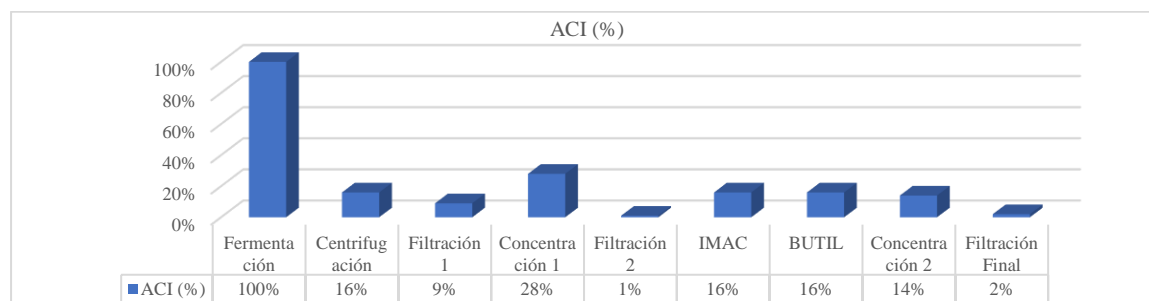
- a) En los equipos de la operación Fermentación se realizan dos actividades, Tindalización cuya duración es de 5 horas, y Prueba de Hermeticidad cuya duración es de 2 horas; se puede realizar una vez por semana.
- b) En todas las operaciones se utilizan equipos diferentes, sin embargo, la norma de tiempo ofrecida responde a la materia prima como un lote en el que se realizan diversas operaciones, y está dada por proceso, por lo tanto, estos equipos deben considerarse un conjunto, y el aprovechamiento de la capacidad instalada representa a todos los equipos de la operación en general.
- c) El área de fermentación posee dos fermentadores de 3000 L, uno de repuesto ante cualquier emergencia; de los otros tipos de fermentadores solo se posee una unidad, por lo tanto, no se considera el uso de ambos, sin embargo, constituye una capacidad subutilizada.
- d) Las capacidades de los equipos se utilizan a un 95,6 %.

A continuación, se presentan los resultados del Balance de Carga y Capacidad.

1. El punto limitante se encuentra en la operación Fermentación. Este constituye también el punto fundamental, al ser la operación de mayor duración y el fermentador el equipo de mayor valor.
2. La capacidad del proceso es de 16 lotes al mes, 4 lotes por semana aproximadamente.
3. La única operación que posee más de un equipo es Centrifugación con 2 unidades; el bajo porcentaje de Aprovechamiento de la Capacidad Instalada (ACI) con las condiciones técnico-organizativas actuales indica que se puede prescindir de 1 unidad. En la Figura 3 se representa el ACI de los equipos por operación en condición de balance, se evidencia la posibilidad de realizar mejoras.



FIGURA 3 - COMPARACIÓN DEL APROVECHAMIENTO DE LA CAPACIDAD INSTALADA POR OPERACIÓN EN CONDICIÓN DE BALANCE



FUENTE: Elaboración propia

Entre los factores que influyen en el nivel de utilización de las capacidades se encuentra el nivel real de organización logrado por la dirección (Castellanos et al., 2011). Se procede a analizar el proceso desde la perspectiva de la ingeniería de métodos y tiempos, para detectar las causas por las que la producción real de 8 lotes al mes, es menor que su capacidad de 16 lotes. Se analiza el punto limitante para detectar oportunidades de mejora en el mismo.

A través del Examen Crítico se obtiene una descripción detallada del proceso y de la operación Fermentación. Las actividades que se ejecutan en la operación Fermentación se presentan en la Tabla 2.

A continuación, se presentan los resultados del Diagrama de Actividades Múltiples (Varios Hombres – Varias Máquinas) para la operación de Fermentación que ofrece la organización actual del proceso.

1. El operario 1 realiza las actividades: 1, 2, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, 21 y 22. El operario 2 realiza las actividades: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18. Mientras que el supervisor solo realiza las 7, 11 y 15, además de velar por el cumplimiento de las actividades.

2. Después de programar el envío del producto fermentado al Área de Centrifugado por medio de tuberías (actividad 16), se realizan las diferentes Tindalizaciones y luego las Pruebas de Hermeticidad. Esto constituye una brecha de tiempo desaprovechado, desde la actividad 8 cuando el medio de cultivo se traslada al fermentador de 300 L, y luego con la actividad 12 cuando se traslada al fermentador de 3000 L, debido a que estas actividades se pueden realizar sobre los fermentadores después de que se utilizan.

3. El operario 1 realiza las actividades: 1, 2, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, 21 y 22. El operario 2 realiza las actividades: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18. Mientras que el supervisor solo realiza las 7, 11 y 15, además de velar por el cumplimiento de las actividades.

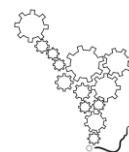


TABLA 2 - ACTIVIDADES DE LA OPERACIÓN FERMENTACIÓN

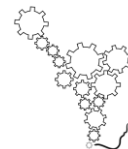
ACTIVIDADES FERMENTACIÓN
1. Comprobación de parámetros estables del Fermentador de 75 L.
2. Comprobación de parámetros estables del Fermentador de 300 L.
3. Comprobación de parámetros estables del Fermentador de 3000 L.
4. Introducción del medio de cultivo en el Fermentador de 75 L.
5. Programación del Fermentador de 75 L.
6. Fermentación del medio de cultivo en el Fermentador de 75 L.
7. Chequeo de estabilidad de los parámetros del Fermentador de 75 L (se repite 4 veces, cada 3.5 hora hasta que concluya la fermentación).
8. Traslado de medio de cultivo del Fermentador de 75 L al de 300 L.
9. Programación del Fermentador de 300 L.
10. Fermentación del medio de cultivo en el Fermentador de 300 L.
11. Chequeo de estabilidad de los parámetros del Fermentador de 300 L (se repite 3 veces cada 2 horas hasta que concluya la fermentación).
12. Traslado de medio de cultivo del Fermentador de 300 L al de 3000 L.
13. Programación del Fermentador de 3000L.
14. Fermentación del medio de cultivo en el Fermentador de 3000 L.
15. Chequeo de estabilidad de los parámetros del Fermentador de 3000 L (se repite 4 veces cada 2.5 horas hasta que concluya la fermentación).
16. Programación para el envío del producto fermentado al Área de Centrifugado por medio de tuberías.
17. Tindalización del Fermentador de 75 L.
18. Tindalización del Fermentador de 300 L.
19. Tindalización del Fermentador de 3000 L.
20. Prueba de Hermeticidad para el Fermentador de 75 L.
21. Prueba de Hermeticidad para el Fermentador de 300 L
22. Prueba de Hermeticidad para el Fermentador de 3000 L

FUENTE: CIGB.

4. El operario 1 realiza las actividades: 1, 2, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, 21 y 22. El operario 2 realiza las actividades: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18. Mientras que el supervisor solo realiza las 7, 11 y 15, además de velar por el cumplimiento de las actividades.

5. Después de programar el envío del producto fermentado al Área de Centrifugado por medio de tuberías (actividad 16), se realizan las diferentes Tindalizaciones y luego las Pruebas de Hermeticidad. Esto constituye una brecha de tiempo desaprovechado, desde la actividad 8 cuando el medio de cultivo se traslada al fermentador de 300 L, y luego con la actividad 12 cuando se traslada al fermentador de 3000 L, debido a que estas actividades se pueden realizar sobre los fermentadores después de que se utilizan.

6. La Tindalización y Prueba de Hermeticidad se realizan en todos los ciclos. Estas actividades pueden ser efectuadas una vez cada varios ciclos, pues el fermentador puede volver a usarse antes de los 7 días posteriores luego de efectuarse estas técnicas, si transcurren estos 7 días y el equipo no ha sido utilizados se deben realizar otra vez. Estas actividades se realizan sobre los equipos.



Se procede a analizar la operación Preparación de Soluciones que antecede a las operaciones Fermentación y Purificación, debido a que durante el análisis del proceso se detectó que diversas actividades pueden ser realizadas por operarios con la misma capacitación, y se especula que existe un desaprovechamiento del tiempo de trabajo durante la obtención del lote, lo cual estaría influyendo en el nivel de utilización de la capacidad.

3.2.3 Aprovechamiento de la Jornada Laboral (AJL) en las actividades de Preparación de Soluciones en función del tiempo dedicado a la obtención de un lote.

Se aplica la técnica de observación continua individual en las actividades de Preparación de Soluciones del Área de Fermentación para un nivel de confianza de 95 %, una precisión relativa de los resultados del 5 % y una muestra inicial de 3 observaciones. En la Tabla 3 se presenta el tiempo de trabajo relacionado obtenido (TTR) por cada trabajador por actividad.

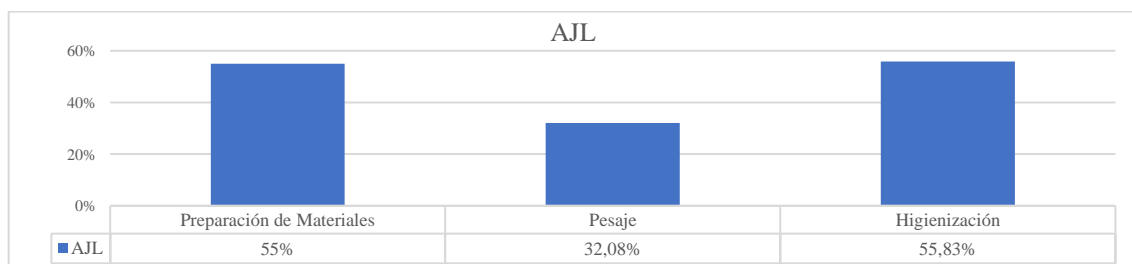
TABLA 3 - TTR DE TRABAJADORES POR ACTIVIDAD DE LA OPERACIÓN PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PARA EL ÁREA DE FERMENTACIÓN

TRABAJADOR - ACTIVIDAD	DÍA 1 (min)	DÍA 2 (min)	DÍA 3 (min)	$\overline{TTR} (\bar{x})$ (min)	Rango (min)
Trabajador 1 - Preparación de Materiales	240	228	234	234	12
Trabajador 2 - Pesaje	120	128	124	124	8
Trabajador 3 - Higienización	238	235	241	238	6

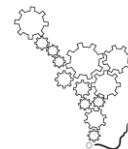
FUENTE: Elaboración propia

Los resultados indican que las tres observaciones iniciales son suficientes. En la Figura 4 se presenta el AJL obtenido.

FIGURA 4 - APROVECHAMIENTO DE LA JORNADA LABORAL DE LOS TRABAJADORES EN LAS ACTIVIDADES DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES EN EL ÁREA FERMENTACIÓN



FUENTE: Elaboración propia



Se procede para la operación Preparación de Soluciones del Área de Purificación. En la Tabla 4 se presenta el tiempo de trabajo relacionado obtenido por cada trabajador por actividad.

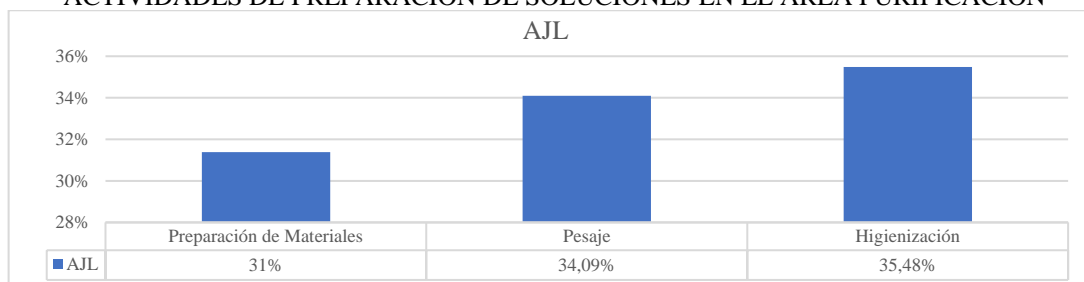
TABLA 4 - TTR DE TRABAJADORES POR ACTIVIDAD DE LA OPERACIÓN PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PARA EL ÁREA DE PURIFICACIÓN

TRABAJADOR - ACTIVIDAD	DÍA 1 (min)	DÍA 2 (min)	DÍA 3 (min)	$\overline{TTR} (\bar{x})$ (min)	Rango (min)
Trabajador 1 - Preparación de Materiales	120	118	124	120.6667	6
Trabajador 2 - Pesaje	134	138	129	133.6667	9
Trabajador 3 - Higienización	141	139	141	140.3333	2

FUENTE Elaboración propia

Los resultados indican que las tres observaciones iniciales son suficientes. En la Figura 5 se presenta el AJL obtenido.

FIGURA 5 - APROVECHAMIENTO DE LA JORNADA LABORAL DE LOS TRABAJADORES EN LAS ACTIVIDADES DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES EN EL ÁREA PURIFICACIÓN



FUENTE: Elaboración propia

3.2.4 Oportunidades de mejora detectadas en el proceso de producción del IFA de RBD para la vacuna Abdala.

Los resultados de las entrevistas a los especialistas de diferentes áreas de la planta de producción, relacionada con el proceso y el método de trabajo, y de la tormenta de ideas se representan en el Ishikawa de la Figura 6.

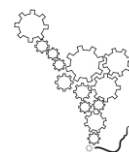
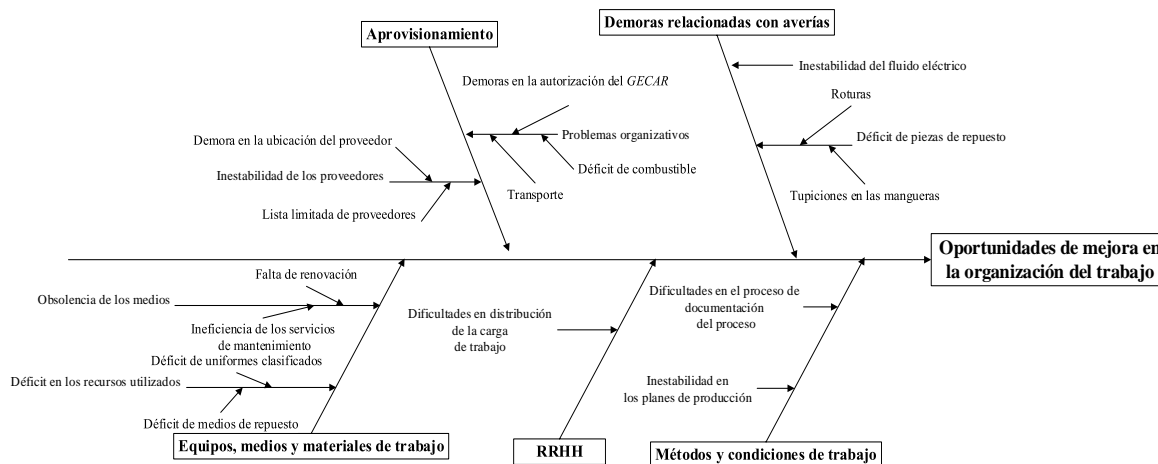


FIGURA 6 - ISHIKAWA “OPORTUNIDADES DE MEJORA EN LA ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO”



FUENTE: Elaboración propia

Resumen de los resultados del análisis.

1. El punto limitante se encuentra en la operación Fermentación, y esta es, además, el punto fundamental.
2. La capacidad del proceso es de 16 lotes al mes, 4 lotes por semana aproximadamente.
3. El bajo porcentaje de ACI indica que se puede prescindir de 1 unidad en la operación de Centrifugación.
4. La Tindalización y la Prueba de Hermeticidad pueden ser efectuadas una vez cada varios ciclos, pues el fermentador puede volver a utilizarse antes de los 7 días posteriores luego de efectuarse estas técnicas.
5. Existencia de un desaprovechamiento del tiempo de trabajo respecto a la duración del proceso de obtención de un lote en las actividades de Preparación de Soluciones en las áreas que se realiza. En el Área de Fermentación, los trabajadores en las actividades de Preparación de Soluciones: preparación de materiales, pesaje e higienización presentan un AJL de 55 %, 32 % y 55 % respectivamente. En las actividades de Preparación de Soluciones en el Área de Purificación: preparación de materiales, pesaje e higienización el AJL de los trabajadores es de 31 %, 34 % y 35 % respectivamente.
6. El diagnóstico refleja los problemas siguientes:
 - a) Dificultades en la distribución de la carga de trabajo.
 - b) Dificultades en el proceso de documentación del proceso.
 - c) Oportunidades de mejora en la utilización del tiempo de trabajo.



7. Otros problemas detectados:

- Problemas organizativos en otras áreas;
- Déficit de los recursos;
- Inestabilidad en los planes de producción.

4. DISCUSIÓN

Se procede a definir y evaluar propuestas de mejora del proceso de producción de IFA de RBD para la vacuna Abdala a partir del análisis realizado.

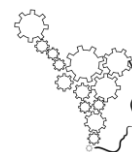
4.1 PROPUESTAS DE MEJORA EN LA ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DEL IFA DE RBD PARA LA VACUNA ABDALA.

Con el régimen actual de producción, en cada ciclo se produce un lote, y cada semana se efectúan 2 ciclos, para un total de 8 lotes/mes. La productividad para un mes será de 0.15 lotes/operarios teniendo en cuenta todos trabajadores de la plantilla de la Planta 1 (53 trabajadores).

4.1.1 Propuesta de mejora en la organización del trabajo de la operación Fermentación.

Los operarios encargados de controlar y llevar a cabo la Fermentación, son los mismos que deben efectuar la Centrifugación que se realiza a continuación, y una vez que se termina de enviar el producto a la centrífuga, se dirigen a esta área para continuar con sus labores. Cuando concluye la Centrifugación, los trabajadores regresan junto con los fermentadores, para realizar la Tindalización y la Prueba de Hermeticidad. Aunque esto se hacía en paralelo a las tareas del Área de Purificación, demoraba el control de parámetros que debe realizarse para dar la orden de incubación del medio de cultivo. Esta es la **causa** por la cual en la semana solo se alcanzaba a completar 2 lotes de IFA de RBD.

Se propone un rediseño en la organización de las actividades de la operación Fermentación, para provechar más la jornada laboral. En la Tabla 5 se representan los métodos actuales (izquierda) y propuesto (derecha) de esta operación teniendo en cuenta las siguientes propuestas:



- Destinar el operario 2 a otras labores y asignarle sus actividades al supervisor del área, teniendo en cuenta que este debe conocer y realizar a la perfección todas las actividades. El área contaría con 2 trabajadores, cumpliendo con lo estipulado en el aseguramiento que se exige en las Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba (Ministerio de Salud Pública, 2017).
- La simulación del proceso en el software ARENA y el análisis de los medios con los que cuenta el Área de Fermentación, reflejan que se puede incrementar la producción de 2 a 4 ciclos por semana. Se propone realizar las actividades de Tindalización y Prueba de Hermeticidad una vez por semana.
- Se propone eliminar las brechas de tiempo entre las actividades de traslados de los medios de cultivo de los diferentes fermentadores y las actividades de Tindalización y Prueba de Hermeticidad que les corresponden a estos fermentadores una vez que se encuentran en desuso.

Aplicando el Diagrama de Actividades Múltiples presentado en la Tabla 5, se obtiene un ciclo inicial de 43 horas y 3 ciclos de 36 horas, para un total de 151 horas por semana.

TABLA 5 - DIAGRAMAS DE ACTIVIDADES MÚLTIPLES ACTUAL Y PROPUESTO DE LA OPERACIÓN FERMENTACIÓN.

TIEMPO AC.(h)	CICLO	OP. 1	OP. 2	SUPERVISOR	F-75 L	F-300 L	F-3000 L	TIEMPO AC.(h)	CICLO	OP. 1	SUPERVISOR	F-75L	F-300 L	F-3000 L
1	1	Act. 1	Act. 3					1	1	Act. 1	Act. 3			
2		Act. 2						2		Act. 2				
2.5		Act. 4						2.5		Act. 4				
3			Act. 5					3			Act. 5			
6.5		Act. 7						6.5		Act. 7				
10			Act. 7					10			Act. 7			
13.5		Act. 7						13.5		Act. 7				
17				Act. 7				17			Act. 7			
17.5		Act. 8						17.5		Act. 8				
18			Act. 9					18			Act. 9			
20		Act. 11						18.5						
22			Act. 11					20		Act. 11				
24				Act. 11				22			Act. 11			
25		Act. 12						23						
25.5			Act. 13					24			Act. 11			
28								25		Act. 12				
30.5		Act. 15						25.5		Act. 20	Act. 13			
33		Act. 15	Act. 15					26			Act. 18			
35.5				Act. 15				27.5						
36		Act. 16						28			Act. 15			
36.5		Act. 17	Act. 18					30		Act. 15	Act. 18			
37		Act. 19						30.5						
41		Act. 17	Act. 18					31		Act. 21				
41.5		Act. 19						31.5						
42.5		Act. 20						32.5						
44.5		Act. 21						33			Act. 15			
46.5		Act. 22						35.5		Act. 15				
47.5								36		Act. 16				
1	2	Act. 1	Act. 3					36.5		Act. 19				
2		Act. 2						41		Act. 22				
2.5		Act. 4						43						
			Act. 5					1	2	Act. 1	Act. 3			
6.5		Act. 7						2		Act. 2				



A continuación

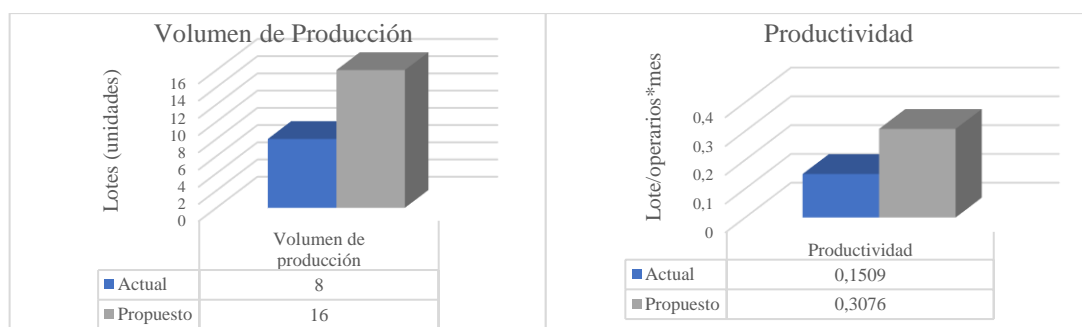
10			Act. 7					2.5		Act. 4				
13.5		Act. 7						3			Act. 5			
17				Act. 7				6.5		Act. 7				
17.5		Act. 8						10			Act. 7	Act. 6		
18			Act. 9					13.5		Act. 7				
20		Act. 11						17			Act. 7			
22			Act. 11			Act.10		17.5		Act. 8				
24				Act. 11				18			Act. 9			
25		Act. 12						20			Act. 11			
25.5			Act. 13					22		Act. 11			Act.10	
28		Act. 15						24			Act. 11			
30.5			Act. 15					25		Act. 12				
33		Act. 15						25.5			Act. 13			
35.5				Act. 15				28			Act. 15			
36		Act. 16						30.5		Act. 15				
								33			Act. 15			Act. 14
								35.5		Act. 15				
								36		Act. 16				

FUENTE: Elaboración propia

Evaluación: La propuesta aumenta la productividad en un 103,85 % respecto a la actual (método natural, con trabajadores de la plantilla de Planta 1). Se representa en la Figura 7 la comparación de productividad de los métodos actual y propuesto. Además, se obtienen los resultados siguientes:

- a) Aumenta el volumen de producción en un 100 % respecto al actual. En la Figura 7 se representa esta variación.

FIGURA 7 - ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS INDICADORES VOLUMEN DE PRODUCCIÓN Y PRODUCTIVIDAD ACTUAL Y PROPUESTO



FUENTE: Elaboración propia

El tiempo de ciclo en todos los recursos disminuye en aproximadamente 4,5 horas, se representa en la Figura 8.

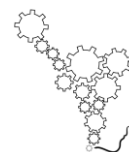
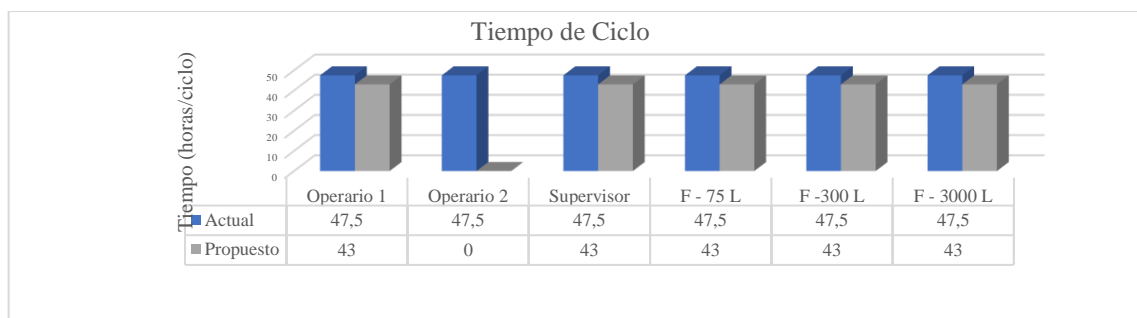


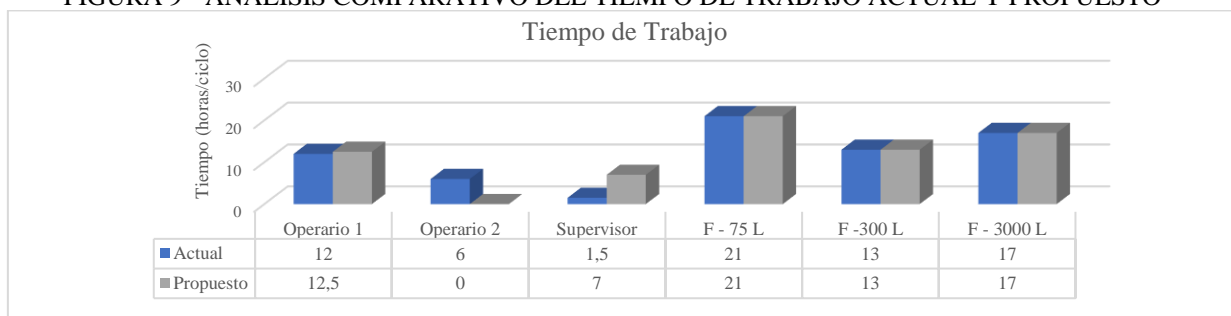
FIGURA 8 - ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO DE CICLO ACTUAL Y PROPUESTO



FUENTE: Elaboración propia

- b) El tiempo de trabajo en todos los recursos humanos aumenta (0.5 horas con 4.16 % para el operario 1 y 5.5 horas con 366.66 % para el supervisor), mientras que el tiempo de trabajo de los equipos se mantiene, se representan estas variaciones en la Figura 9.

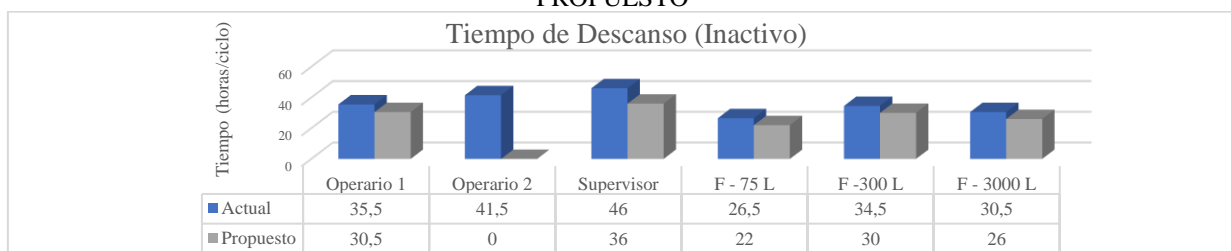
FIGURA 9 - ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO DE TRABAJO ACTUAL Y PROPUESTO



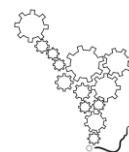
FUENTE: Elaboración propia

- c) El tiempo de descanso (inactivo) en todos los recursos humanos disminuye (en 1 hora con 14,08 % y 10 horas con 21,73 % para el operario 1 y el supervisor respectivamente), al igual que el tiempo inactivo de los equipos (4,5 horas en todos los equipos), respecto al nuevo tiempo del ciclo. Se representan estas variaciones en la Figura 10.

FIGURA 10 - ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TIEMPO DE DESCANSO (INACTIVO) ACTUAL Y PROPUESTO

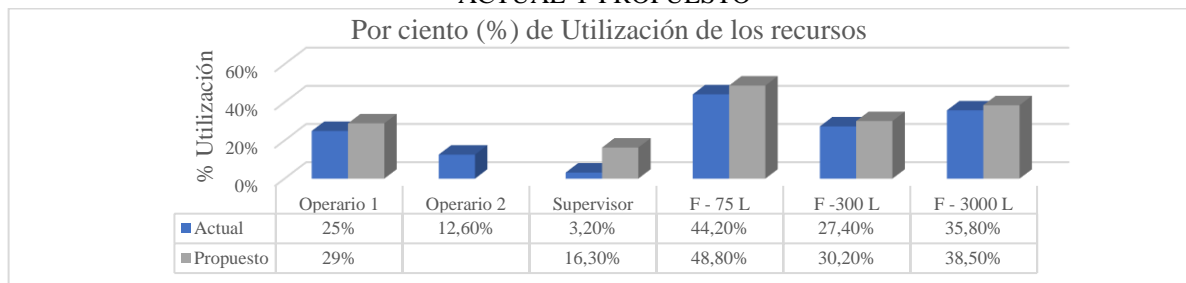


FUENTE: Elaboración propia



- d) El aprovechamiento individual de los recursos aumenta. Se representan estas variaciones en la Figura 11.

FIGURA 11 - ANÁLISIS COMPARATIVO DEL POR CIENTO DE UTILIZACIÓN DEL RECURSO ACTUAL Y PROPUESTO



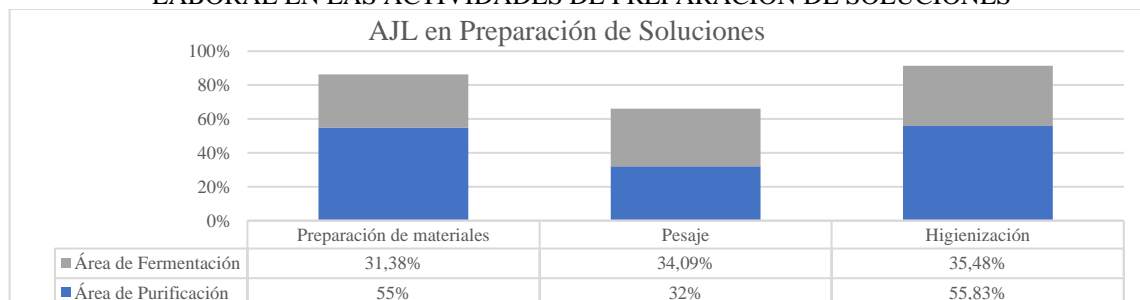
FUENTE: Elaboración propia

4.1.2 Propuesta de mejora en la utilización del tiempo de trabajo en la operación Preparación de Soluciones.

Las actividades de las operaciones Preparación de Soluciones del Área de Fermentación y del Área de Purificación pueden planificarse para secciones diferentes dentro del proceso. Se obtuvieron bajos valores de AJL por cada actividad, y aunque esto se debe a las características del tipo de proceso, constituye una oportunidad de mejora. La suma de ambos valores demuestra que ambas operaciones pueden ser realizadas por los mismos operarios, por lo que se pudiera incrementar la utilización del tiempo de trabajo en condición de balance.

Se propone, una vez concluida la Preparación de Soluciones para el Área de Fermentación, llevar a cabo las preparaciones para el Área de Purificación mientras ocurre la operación de Fermentación. En la Figura 12 se muestra la combinación del tiempo de trabajo total de la jornada laboral calculado en función del tiempo dedicado a la obtención del lote por las actividades en cada área.

FIGURA 12 - ANÁLISIS DEL APROVECHAMIENTO TOTAL (COMBINADO) DE LA JORNADA LABORAL EN LAS ACTIVIDADES DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES



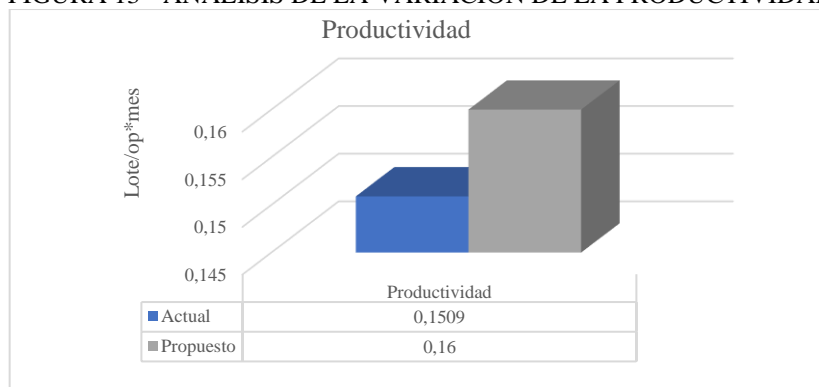
FUENTE: Elaboración propia



La combinación del AJL por actividades – área, demuestra que se puede tomar esta medida. Por lo tanto, se propone distribuir 3 trabajadores en otras labores, pues para este contenido de trabajo no son necesarios. De 53 trabajadores (plantilla total de trabajadores de Planta 1), se necesitarían solo 50 trabajadores.

Evaluación: La dinámica de la productividad es de 11,35 %. Se representan las variaciones de productividad en la Figura 13.

FIGURA 13 - ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN DE LA PRODUCTIVIDAD



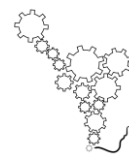
FUENTE: Elaboración propia

Después de evaluadas las propuestas se detecta una dinámica de productividad mayor en la primera alternativa: Propuesta de mejora en la organización del trabajo de la operación Fermentación.

5. CONCLUSIÓN

Durante el 2021 en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) se produjo el ingrediente farmacéutico activo (IFA) de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) para la vacuna Abdala, obteniéndose 2 lotes por semana. Sin embargo, la Planta 1 destinada para el proceso de producción de IFA de RBD tiene una capacidad de producción de 16 lotes al mes. El punto limitante se encuentra en la operación Fermentación.

La operación de Preparación de Soluciones se realiza por personal diferente en dos áreas: Área de Fermentación y Área de Purificación. El Aprovechamiento de la Jornada Laboral (AJL) de los trabajadores en las actividades de esta operación: preparación de materiales, pesaje e higienización es bajo, resultando en el Área de Fermentación: 55 %, 32 % y 55 % respectivamente, y en el Área de Purificación 31 %, 34 % y 35 % respectivamente. Esta baja



utilización del tiempo de trabajo respecto al tiempo de obtención de un lote es característico de este tipo de procesos, pero constituye una oportunidad de mejora.

El diagnóstico refleja los problemas siguientes: dificultades en la distribución de la carga de trabajo, dificultades en la documentación del proceso, oportunidades de mejora en la utilización del tiempo de trabajo. Otros problemas detectados: problemas organizativos en otras áreas, déficit de los recursos, inestabilidad en los planes de producción.

La causa por la cual se alcanzaba a producir 2 lotes de IFA de RBD por semana es la demora en el control de parámetros que debe realizarse para dar la orden de incubación del medio de cultivo en las actividades Tindalización y la Prueba de Hermeticidad. Se propone un rediseño de la organización de las actividades en la operación Fermentación, teniendo en cuenta que se pueden asignar las actividades del operario 2 al supervisor, eliminando las brechas de tiempo entre las actividades de traslados de los medios de cultivo de los diferentes fermentadores y las actividades de Tindalización y Prueba de Hermeticidad que les corresponden a estos, y realizando estas actividades (Tindalización y Prueba de Hermeticidad) una vez por semana. Se obtiene un ciclo inicial de 43 horas y 3 ciclos de 36 horas, para un total de 151 horas por semana, 4 ciclos (lotes) por semana y 16 ciclos (lotes) por mes. Aumenta el volumen de producción en un 100 % respecto al actual, y la dinámica de la productividad es de 103,84 %.

Las actividades de Preparación de Soluciones del Área de Fermentación y del Área de Purificación, pueden planificarse para secciones diferentes dentro del proceso. Debido a los bajos niveles de aprovechamiento del tiempo de trabajo respecto a la duración del proceso de obtención de 1 lote, se propone destinar para otras tareas 3 trabajadores. La dinámica de la productividad de esta medida es de 11,35 %.

La primera alternativa: Propuesta de mejora en la organización del trabajo de la operación Fermentación, genera una dinámica de la productividad mayor que la segunda alternativa: Propuesta de mejora en la utilización del tiempo de trabajo en la operación Preparación de Soluciones.

RECONOCIMIENTOS

Agradecimientos a la Prof. Dr. Ing. Vania García y Prof. Ing. Jorge Ricardo Alfonso Muruais por la tutoría y el apoyo incondicional, así como al resto de profesores del departamento de Ingeniería Industrial de la CUJAE. A la Ing. Ana Aristela Pérez Cruz, Especialista Principal en Aseguramiento Logístico del CIGB por la tutoría desde la entidad, y



el apoyo en la recopilación de la información necesaria, así como a los trabajadores Miguel Ángel Pérez y Vladimir Ocegüera Sotolongo.

A mi compañera y hermana Delanis Fernández Tamayo-Saco por su apoyo y colaboración en los inicios de la investigación, y sus recomendaciones, al igual que a Rosalia Moreno Saumell. Agradecimientos a Sandra Natacha Rodríguez Pernas, Ricardo Vladimir Estenoz Herrero, Raymundo Estenoz León, Raúl Ricardo Estenoz Rodríguez, Fadia Soto Rodríguez, Fadia Andrea Brizuela Soto, Orlando Mora Cabrera, Patricia Rizo Somohano y Dayán Valerio Vázquez.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

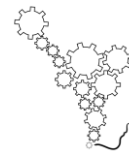
Ivan Ricardo Estenoz Rodríguez fue responsable de la concepción y diseño de la investigación bajo la tutoría de Prof. Dr. Ing. Vania García Fenton y Prof. Ing. Jorge Ricardo Alfonso Muruais; realizó la búsqueda bibliográfica, revisión del estado del arte, la recopilación de datos, interpretación y análisis estadístico, elaboración de la escritura del manuscrito, redacción del borrador del artículo y revisión crítica de su contenido.

REFERENCIAS

- Castellanos, D. J. M., Santos, D. A. C., Álvarez, M. C. G., & Méndez, M. C. P. (2011). Organización del Trabajo. Ingeniería de Métodos. Tomo I. **Editorial Félix Varela**, 40 - 49, 82.
- Díaz, B., & Vallejo, S. (2022). Aspectos generales de la automatización industrial del sector farmacéutico. **Rev. Col. Cienc. Quím. Farm**, 35, 47-63. Disponible en: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-463819>>
- Díaz, E. M., Rodríguez, R. P., Martínez, L. H., Dávila, A. L., & Serra, L. C. (2020). La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. **Canales de la Academia de Ciencias de Cuba**, 10(2), 906. Disponible en: < <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/906>>
- Hernández-Bernal, F., Ricardo Cobas, M. C., Martín Bauta, Y., Navarro Rodríguez, Z., Piñera Martínez, M., Quintana Guerra, J., . . . Muzio González, V. L. (2022). Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). **EClinicalMedicine**, 46, 15. Disponible en: < [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00113-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00113-4/fulltext)>
- Limonta Fernández, M., Chinae Santiago, G., Martín Dunn, A. M., Gonzalez Roche, D., Bequet Romero, M., Marquez Perera, G., . . . Guillén Nieto, G. (2021). The SARS-CoV-2 receptor-binding domain expressed in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. **medRxiv**, 5-7. doi:10.1101/2021.06.29.21259605 Disponible en:< <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.29.21259605v1.full>>
- López, M. P. (2020). Cooperación en biotecnología aplicada al desarrollo de vacunas y fármacos entre Argentina y Cuba (2009-2015). **Ciencia, tecnología y política**, 4. Disponible en: < <https://revistas.unlp.edu.ar/CTyP/article/view/e038/8737>>



www.relainep.ufpr.br



- Marañón Cardonne, T., Griñán Semanat, D. Y., Landazuri Llagó, S., & Marañón Reyes, E. J. (2020). Investigaciones clínicas sobre COVID-19. Una breve panorámica. **Canales de la Academia de Ciencias de Cuba**, 10, 6.
- Ministerio de Salud Pública**, C. p. e. C. E. d. M., Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). (2017). Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba. 233 - 234. Disponible en: < <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/910/950>>
- Rodríguez, V. A., & Cabrera, E. C. (2018). Desarrollo de la biotecnología en algunos países latinoamericanos. 3. Disponible en:< <https://www.eumed.net/actas/18/desarrollo-empresarial/23-desarrollo-de-la-biotecnologia.pdf>>
- Van Beuzekom, B., & Arundel, A. (2009). **OECD Biotechnology Statistics** 2009. Paris. Organization for Economic Cooperation and Development, 9. Disponible en: < https://www.oecd.org/en/publications/oecd-biotechnology-statistics-2009_9789264073937-en.html>