

LA SIMULACIÓN COMO HERRAMIENTA ECO-INNOVADORA: CASO DE ESTUDIO EN EL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

SIMULATION AS AN ECO-INNOVATIVE TOOL: CASE STUDY AT CENTER OF MOLECULAR IMMUNOLOGY

Ivan Ricardo Estenoz Rodríguez, José A. Vilalta Alonso, Omarys Díaz Marante

Centro de Inmunología Molecular (CIM), Playa, La Habana, Cuba estenozivan@gmail.com

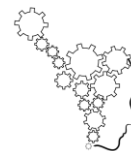
Recebido: 04 novembro 2024 / Aceito: 03 fevereiro 2025 / Publicado: 01 março 2025

ABSTRACT. The vice directorate of Research and Development of the Center of Molecular Immunology has presented a decrease in operational indicators due to the lack of disposable materials that, in addition, have a negative impact on the environment. The development of innovative proposals that minimize the use of resources, maintain the stipulated quality levels and align with good environmental responsibility practices becomes urgent. The article presents simulation as an ideal tool for sustainable redesign and improvement, based on work with factors that represent the ecological impact, taking as the object of study the production process of non-alpha Mutein IL-2 in the area. Different methods and tools were used: documentary analysis, inductive- deductive, general problem-solving method, simulation of discrete events in the DOSIMIS-3 program, modeling, Cause-Effect diagram (Ishikawa), and feasibility analysis, among others. A redesign is proposed in the preparation of Sodium Hydroxide solutions for the process based on its simulation-optimization, managing to reduce the use of disposable bags by 92.03% of the current volume, the cycle time by 72% and the overall cost by 5%.

Key Words: biopharmaceutical industry, eco-engineering, simulation, improvement.

RESUMEN. La Vicedirección de Investigación y Desarrollo del Centro de Inmunología Molecular ha presentado una disminución de los indicadores de operatividad por la carencia de materiales desechables que, además, poseen un impacto negativo en el medio ambiente. Se vuelve apremiante el desarrollo de propuestas innovadoras que minimicen el empleo de recursos, manteniendo los niveles de calidad estipulados y, asimismo, se alineen con las buenas prácticas de responsabilidad ambiental. En el artículo se presenta la simulación como una herramienta ideal para el rediseño sostenible y la mejora, a partir del trabajo con factores que representen el impacto ecológico, tomando como objeto de estudio el proceso productivo de Muteína IL-2 no alfa del área. Se emplearon diferentes métodos y herramientas como: análisis documental, inductivo-deductivo, método general de solución de problemas, simulación de eventos discretos en el programa DOSIMIS-3, modelación, diagrama Causa – Efecto (Ishikawa), análisis de factibilidad, entre otros. Se propone un rediseño en la preparación de soluciones de Hidróxido de Sodio para el proceso a partir de la simulación-optimización del mismo, logrando reducir el empleo de las bolsas desechables en un 92,03 % del volumen actual, el tiempo de ciclo en un 72 % y el costo general en un 5 %.

Palabras Clave: industria biofarmacéutica, ecoingeniería, simulación, mejora.



1. INTRODUCCIÓN

La biotecnología, actualmente, es una de las vías más importantes para dar solución a problemas tan complejos que enfrenta la humanidad como las enfermedades y el deterioro del medio ambiente.

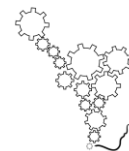
La biotecnología cubana posee un carácter de vanguardia no solo a nivel latinoamericano sino a nivel internacional, debido al impacto de su labor innovadora y sus productos en la salud humana. En los últimos años se han obtenido significativos logros en medio de una situación compleja, relacionada fundamentalmente con la escasez de financiamiento, tanto interno como externo.

El área Investigación y Desarrollo (I +D) constituye una prioridad para empresas de alta tecnología. Las inversiones para la actividad investigativa a escala internacional aumentan cada año, debido a que la obtención continua de productos garantiza la permanencia en la industria. Sin embargo, el país debido a las limitaciones económicas, ha forzado a las empresas a mantener la operación científica a un costo por USD muy bajo, provocando una disminución considerable en la actividad de I+D. El principal indicador del financiamiento de la ciencia, el porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) que dedica un país a la investigación y desarrollo, no incrementó en los últimos años.

En el caso particular del Centro de Inmunología Molecular (CIM), una de las instituciones biotecnológicas subordinadas a BioCubaFarma, el presupuesto real ajustado a partir de lo entregado por la directiva alcanzó cifras muy bajas durante 2023 en comparación con lo planificado y demandado por la Vicedirección de Investigación y Desarrollo (I+D), lo que ha provocado una disminución de las prácticas dentro del área y ralentizado la ejecución de las operaciones.

Se vuelve apremiante detectar oportunidades de mejora en la actividad realizada por el área que impacten positivamente en los recursos que se encuentran a disposición de la fuerza de trabajo, para mantener o elevar los niveles de eficiencia en los centros de este sector, con el objetivo de reducir costos, a través de herramientas que permitan evaluar estas oportunidades sin recurrir a gastos sustanciales de materiales como es el caso de la simulación.

La simulación es la imitación del funcionamiento de un sistema del mundo real, o



experimental, a lo largo del tiempo. Implica la generación de datos artificiales representativos del sistema en materia y la observación de este para realizar inferencias sobre su comportamiento, a partir de la interacción de determinados factores; además, permite predecir el impacto en el rendimiento del sistema de objetos ante un cambio (Banks, Carson II, Barry, & M. Nicol, 2014; Jiménez Ocaña, 2018; Pawlikowski, 1990; Sokolowski & Banks, 2011).

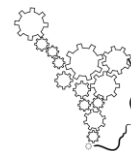
Por otro lado, los procesos biotecnológicos emplean una serie de recursos desechables, materiales con ciclo limitado, que pudieran constituir un problema tras la interacción directa con el medio ambiente y su fabricación (holísticamente tratada), significando su empleo energía y recursos no renovables.

Los procesos biotecnológicos deben arrear una gestión principalmente sustentable, para garantizar el desarrollo de este sector ante escenarios caóticos, porque el volumen de residuos crece más rápido que la población mundial y no se percibe un detenimiento de esta tendencia (Fedullo Elizondo, 2020; Romero, 2023).

Para la eliminación de desechos y residuos, se disponen, en la mayoría de los casos, rellenos sanitarios y botaderos de basura, y estas deberían ser la última alternativa para su manejo (Spiegel, 2012), la gestión eficiente y la planificación consciente de las necesidades óptimas de un proceso constituyen los primeros pasos para una eco-transformación, que es inminente y necesaria bajo el contexto cubano. Eliminar o minimizar los impactos generados por los desechos sólidos traería además la reducción de los costos relacionados con el manejo de los mismos y la protección hacia el medio ambiente (Cañizares Morales, 2022).

Actualmente se emplean herramientas metodológicas cuya finalidad es generar un desarrollo socioeconómico, que se pudieran emplear con una visión sostenible (Blanch, 2010). Un caso sería el propio modelo de simulación, a partir de la relación que puede establecerse entre los factores que se emplean para su ejecución y el entorno-ambiente.

El objetivo de este artículo es presentar la simulación como una herramienta ideal para el rediseño sostenible y la mejora, a partir del trabajo con factores que representen el impacto ecológico, tomando como objeto de estudio el proceso productivo de Muteína IL-2 no alfa de la Vicedirección de Investigación y Desarrollo del CIM, que presenta una gran importancia social al emplearse en la terapia del melanoma y del carcinoma renal metastásico, por lo que constituye un proceso prioritario. La investigación se centra en la simulación como estrategia



para analizar el rendimiento de un proceso productivo, eficaz ante cambios experimentales en las condiciones de este, vinculadas a oportunidades de mejora que eleven la efectividad del proceso; teniendo en cuenta, en el caso de estudio, la necesidad de reducción de costos y las capacidades analíticas con una connotación estadística, abogando por el empleo de este tipo de herramientas con una visión ecológica, crucial en la toma de decisiones.

2. MÉTODO

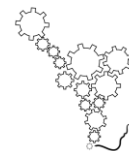
Se desarrolla una investigación de campo (donde se desarrolla el fenómeno) para diagnosticar la situación, de tipo cuantitativa basado en la conceptualización de (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2018).

Se aplican los siguientes métodos y herramientas para las indagaciones teóricas: análisis documental, para elaborar una nueva representación del contenido pertinente al tema y facilitar su consulta (Garcia, 1993; Peña Vera & Pirela Morillo, 2007; Sorli, 1993), sistematización, método análisis-síntesis contribuyendo paso a paso a la solución del problema científico como parte de la red de indagaciones necesarias (Somano & León, 2020), método inductivo-deductivo para determinar las particularidades de la simulación, y el análisis de datos generados en su aplicación (Andrés & María, 2019).

Se aplican los siguientes métodos y herramientas para las indagaciones empíricas, método general de solución de problemas, cuyo procedimiento consta de siete pasos:

- i. Definición del problema.
- ii. Análisis del problema.
- iii. Búsqueda de posibles soluciones.
- iv. Evaluación de soluciones.
- v. Selección de la mejor solución.
- vi. Implementación.
- vii. Evaluar efectividad y necesidad de rediseñar (Marsán Castellanos, Cuesta Santos, García Álvarez, & Padilla Méndez, 2011).

Todos los pasos se concentran alrededor de los procesos, tanto principales como auxiliares, con vista a su mejora, y se ejecutan hasta la evaluación. Se aplican, además, lista de



comprobación, entrevista semiestructurada, modelación gráfica para visualizar el funcionamiento y las relaciones de los procesos y actividades con el fin de detectar oportunidades de mejora (Hernández Nariño, 2010). Se emplea el diagrama de flujo o cursograma analítico OTIDA, el diagrama Causa – Efecto o Ishikawa, la simulación mediante el programa de simulación DOSIMIS-3, el diagrama de Actividades Múltiples. Se emplea el software de simulación Arena. Otras herramientas ofimáticas utilizadas son: Word, Excel, Visio, EndNote, así como Minitab.

3. RESULTADOS

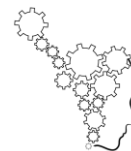
3.1 INDUSTRIAL BIOFARMACÉUTICA. CONTEXTO CUBANO

El éxito alcanzado en la biotecnología cubana se debe a la capacidad de generación de nuevos productos, en el número sostenido de patentes, en el ritmo de crecimiento de sus exportaciones y en el retorno de las inversiones (Fernández, 2017).

Sin embargo, las limitaciones económicas por factores externos propician la carencia de materias primas y la pérdida de proveedores, lo que provoca que la industria pierda capacidades de producción, derivado del desabastecimiento (Midiala, Yadira, & Beatriz, 2021).

Los continuos cambios de las tecnologías, la globalización de los mercados, la internacionalización de las empresas, el aumento de los costos y el solapamiento de la ciencia definen actualmente los niveles de innovación en esta industria. El cierre del ciclo de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) requiere de un enfoque integral y holístico, por lo que implica procesos como la identificación de las necesidades, la obtención y medición del resultado, su validación en interacción con los clientes, la conversión del resultado en producto y la introducción en la producción para posible comercialización (Delgado Fernández, Lage Dávila, Ojito Magaz, Espinosa Valdés, & Arias Ormaza, 2020; Fernández, 2017).

El área I +D juega un papel crucial en el desarrollo del sector. Sin embargo, la riesgosa relación contable-financiera que supone ha conllevado a que Cuba lo gestione como un gasto y no como inversión, provocando una disminución considerable en esta actividad. En cuanto al gasto en I+D, los niveles que se manejan actualmente se encuentran por debajo de la media regional latinoamericana (Arús, 2019). Se vuelve indispensable el desarrollo de estrategias



innovadoras que minimicen las consecuencias de los factores externos dentro de estos procesos.

3.2 LA SIMULACIÓN EN PROCESOS BIOTECNOLÓGICOS

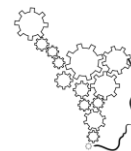
La biotecnología implica el desarrollo de aplicaciones tecnológicas con entidades biológicas, para ser usadas o modificadas para las necesidades del ser humano (Cruz Vázquez, Chavez Chavez, & Gumaro Ruiz Ruiz, 2021; Raju, 2016). Constituye un proceso, a escala industrial, como otro cualquiera, con entradas y salidas.

La simulación mediante programas informáticos y su aplicación práctica a procesos de producción constituye una solución orientada a mejorar la eficiencia de estos. El resurgimiento actual en la simulación y la programación se debe aprovechar en el desarrollo de la agricultura, biotecnología, ciencias naturales, ciencias exactas y de la salud (Domínguez et al., 2023; Martín & Rama, 2014; Sanchez, 2007).

La simulación se ha empleado a nivel experimental de planta piloto, aunque en un reducido número de trabajos. La experimentación permite la definición de los mejores parámetros de operación para las condiciones estudiadas, el análisis de procesos y puede contribuir a la predicción del comportamiento de los sistemas experimentales (De Bari et al., 2002; Schell et al., 2004).

Mediante herramientas de simulación se pueden evaluar los costos del proceso global de producción comparándose con los costos de un proceso alternativo (Kargupta, Datta, & Sanyal, 1998; O'Brien, Roth, & McAloon, 2000; Sanchez, 2006; Sánchez Toro, 2008); aunque no solo se puede dirigir esta herramienta a los procesos principales; la mayoría de las plantas de producción biotecnológica poseen una serie de subprocesos asociados a estos.

Los parámetros de operación se emplean como base para indicadores que ofrecen una medida de impacto económico, pero también se podría extender a otras ramas que incluyan el sector humano y sus relaciones, así como el impacto del proceso en otras áreas o sectores externos teniendo en cuenta la posible relación causa-efecto que provoca la variación de un proceso de extrema importancia social sobre el entorno.



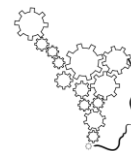
3.2.1 Ventajas de la simulación en procesos productivos

La simulación de procesos es una técnica que permite representar, a través de un modelo o réplica, las operaciones sucesivas e interrelacionadas de cualquier proceso real, ya sea de carácter natural o artificial, para conocer el comportamiento del sistema ante el cambio de las variables del proceso (Jiménez Ocaña, 2018; Sokolowski & Banks, 2011; T. J. Naylor, 1966).

La complejidad de los sistemas emergentes del mundo real (por ejemplo, sistemas biológicos), requieren de ininterrumpida investigación para fortalecer el óptimo trabajo con esta herramienta (Kleijnen, 2020; Rubinstein & Kroese, 2017; Smith, 2003). Algunas de las ventajas y desventajas de la simulación están enumerados por (Pegden, Sadowski, & Shannon, 1995; Sokolowski & Banks, 2011). A continuación, se presentan algunas ventajas:

- a. Experimentación de nuevos procedimientos operativos, flujos de información y procedimientos organizacionales, sin la interrupción del sistema real.
- b. Experimentación de nuevos diseños físicos, diseños del espacio y sistemas de transporte, sin comprometer recursos para su adquisición.
- c. El tiempo se puede comprimir o ampliar para permitir una aceleración o desaceleración de los fenómenos bajo investigación.
- d. Obtención de información sobre la interacción de variables y su desempeño en el sistema.
- e. Análisis de cuellos de botella y determinación del funcionamiento real del sistema en lugar más allá de la percepción particular que se pueda tener del mismo.
- f. Base para el diseño de nuevos sistemas, a partir de cambios de parámetros (Banks et al., 2014).
- g. Proporciona un laboratorio in silico, lo que permite al analista descubrir un mejor control del sistema bajo estudio (Rubinstein & Kroese, 2017, p. 104).

La simulación permite experimentar con el sistema en cuestión sin detenerlo o emplear recursos materiales y analizar la relación entre variables, la detección de variables claves, a partir de la influencia de las mismas en el desempeño del proceso. Uno de los usos más importantes de la simulación se centra en comparar el rendimiento relativo de dos o más diseños de sistemas. (Banks et al., 2014).



3.3 INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN EL CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

Se lleva a cabo un análisis del estado del área de I+D del CIM y se diagnostica la situación a través del proceso de obtención de Muteína IL-2 no alfa y preparación de soluciones para este, con el objetivo de detectar oportunidades de mejora que aumenten la eficiencia del proceso a partir de la imperante necesidad de reducción de costos.

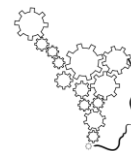
3.3.1 Centro de Inmunología Molecular. Definición del problema

El CIM se dedica a la investigación básica, desarrollo, producción, comercialización y exportación de productos a partir del cultivo de células de mamíferos de acuerdo con las regulaciones de las actuales Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para el tratamiento de enfermedades no transmisibles, fundamentalmente el cáncer y otros padecimientos crónicos, a partir del cultivo de células superiores.

La institución considera la innovación como un factor clave para consolidar su posición en el mercado, y para la generación permanente de ventajas competitivas; la Vicedirección de I+D se crea con este fin. Los principales retos que presenta están asociados al déficit de recursos, y, además el aprovisionamiento de productos básicos. En el CIM, como consecuencia de estas circunstancias, se ha reducido el presupuesto asignado a la investigación científica.

Establecer estrategias que mitiguen el impacto de esta medida, relacionadas con el método de trabajo y la optimización de recursos, en un área donde se emplean materiales desechables, es decir, que se pueden utilizar limitadamente, para el desarrollo de ideas y posibles productos, con el objetivo de disminuir costos asociados a estas operaciones, y poder mantener los niveles investigativos que posee actualmente, se vuelve una necesidad.

Se procede a analizar el proceso de producción de Muteína IL-2 no alfa con el objetivo de detectar oportunidades de mejora que contribuyan a la reducción de costos, manteniendo los niveles de calidad y demás regulaciones establecidos por el centro, que contribuyan a la transferencia tecnológica de este producto.

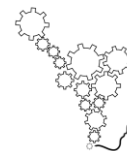


Un proceso que demanda una serie de materiales donde la mayoría termina como residuo, al formar parte de otro proceso de apoyo. Estos materiales se deben tener a consideración, como una medida del impacto con el medio externo, cuando no se emplean como factor agregado o el fin de su ciclo se extiende a la manipulación externa, ya sea por agentes destinados a su eliminación particular y definitiva o reutilización o agentes de tratado no consciente. Algunos materiales pudieran retornar al proceso después de su tratado, sin embargo, otros poseen una finalidad limitada, y generar un plan óptimo de utilización del mismo a través de herramientas bien definidas constituye un aporte al proceso al disminuir las cantidades a utilizar y, por lo tanto, el costo representativo de toda la cadena desde la fabricación del producto hasta la eliminación del mismo. Lograr este cometido con herramientas que no representen un gasto, no arriesguen la efectividad del proceso o la calidad del producto y ofrezcan soluciones desde diferentes ámbitos, así como su evaluación, deben ser consideradas a fondo y explotadas por procesos importantes y significativos como los biotecnológicos.

3.3.2 Proceso productivo a escala piloto de Muteína IL-2 no alfa. Análisis del problema

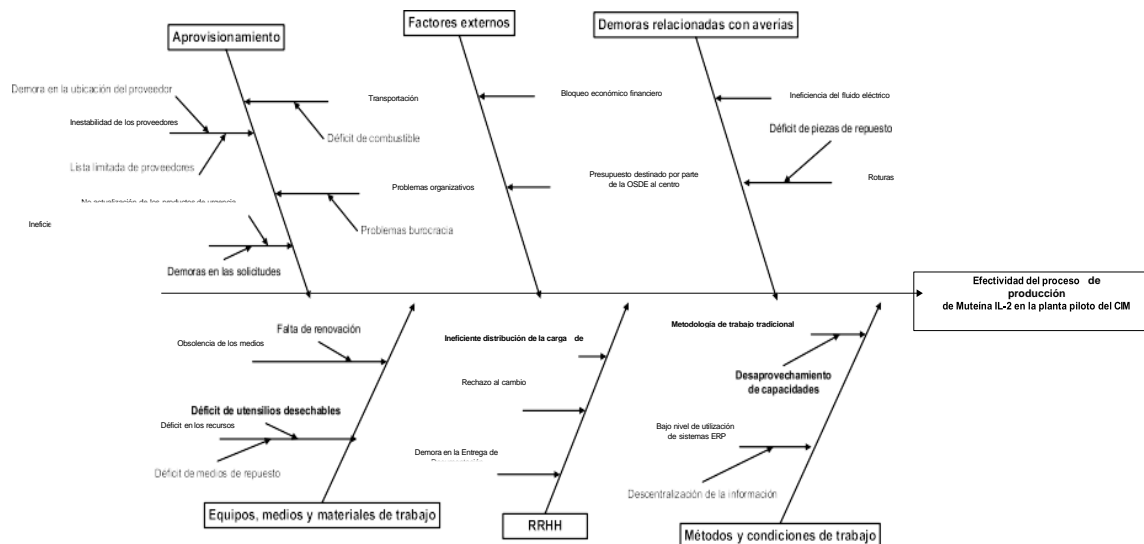
En el área de I+D se desarrolla el fármaco Muteína Interleucina 2 no alfa (mIL-2) que se emplea en la terapia contra el cáncer, específicamente en el tratamiento del melanoma y del cáncer renal metastásico. Constituye una de las nuevas líneas de investigación y desarrollo del CIM que podría ser un aporte financiero al centro y al país. Además, se desarrollan otros 19 productos en la cantera de proyectos de investigación del área.

Los resultados de las tormentas de ideas, el análisis de la documentación del centro, la lista de comprobación y las entrevistas llevados a cabo, sustentados en el análisis de los registros del proceso, se reúnen en el Ishikawa de la FIGURA 1. Las principales limitaciones encontradas, asociadas a la eficiencia-costos del proceso se deben a las afectaciones provocadas por el bloqueo económico, como las demoras en los proveedores, así como a problemas logísticos relacionados con el flujo de información y la asignación de recursos. El resto de las problemáticas relacionadas con los recursos, la falta de renovación de los equipos



y el déficit de medios de repuesto presentan una solución directa económica. Esto sufraga el empleo de metodologías tradicionales, lo que pone en desventaja al centro.

FIGURA 1 – EFECTIVIDAD DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE MUTEÍNA IL-2
NO ALFA EN LA PLANTA PILOTO DEL CIM



FUENTE: Elaboración propia

La mayoría de los componentes que se emplean en el proceso son soluciones obtenidas como parte de actividades de apoyo. Estas presentan características propias que se establecen para la obtención del producto en cuestión específicamente por el trato de la biomasa. Por otro lado, se utilizan soluciones para la higienización de las columnas, a medida que estas se emplean, como las de Hidróxido de Sodio (NaOH) en varias concentraciones que en dependencia de su utilidad puede variar. Son compuestos que emplean recursos desechables para ser almacenados o trasladados.

Para el caso de NaOH se deben considerar dos factores que varían según la necesidad: el volumen y la concentración. El volumen ofrece una medida del número de bolsas a emplearse, y es inversamente a la concentración. En los GRAFICOS 1 y 2 se presenta el peso que posee en cuanto a gastos y volumen el NaOH dentro de la preparación de soluciones como un nivel de la importancia que posee para el proceso, figurando según ambos factores como el de mayor representación.

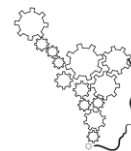
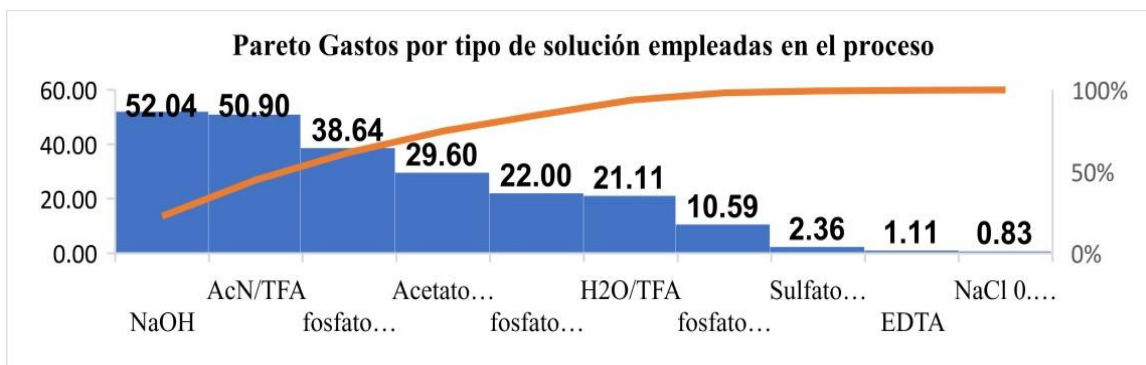
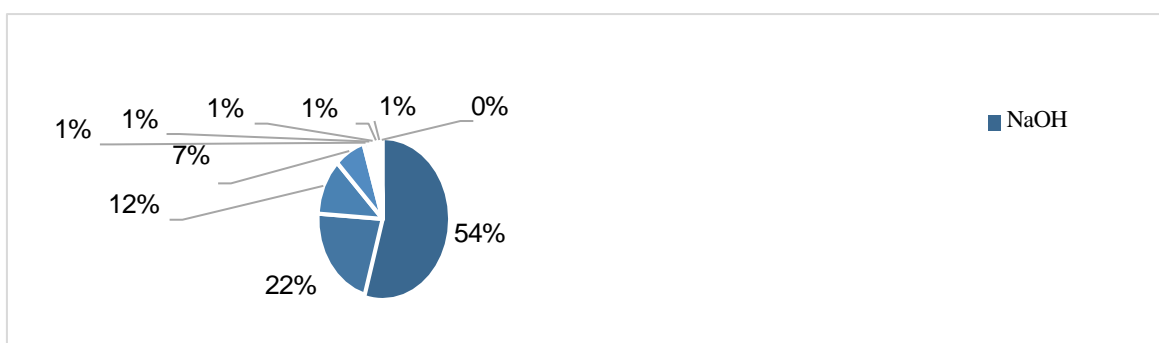


GRAFICO 1 – DIAGRAMA PARETO ASOCIADO A LOS COSTOS DE LAS SOLUCIONES EMPLEADAS EN EL PROCESO DE OBTENCIÓN DE UN LOTE DE MUTEÍNA IL-2 NO ALFA



FUENTE: Elaboración propia

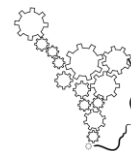
GRAFICO 2 – PORCENTAJE DE VOLUMENES DE SOLUCIONES EMPLEADOS EN EL PROCESO DE OBTENCIÓN DE UN LOTE DE MUTEÍNA IL-2 NO ALFA.



FUENTE: Elaboración propia

La simulación permitiría relacionar volumen-tiempo-recursos sin recaer en riesgos sobre el proceso, se obtendría una medida específica de la concentración real teniendo en cuenta que se cuenta con otros recursos con vida útil más extensa que pudieran constituir una sustitución de bolsas u otros recursos desechables, lo que disminuiría el impacto económico y externo-ambiental ya que estas bolsas, aunque no son clasificadas como altos agente contaminantes, representan a largo plazo una incidencia en el entorno.

En caso de ser requerido un cambio en la concentración, este compuesto se puede diluir fácilmente, empleando utensilios como botellones o frascos de cristal, los cuales se pueden reutilizar en numerosas ocasiones con estos fines, e inclusive, en el proceso se utilizan para determinar la medida ideal en los momentos de empleo de la solución.



La solución madre es la solución de mayor concentración de un compuesto para su posterior disolución, la cual pudiera ser una alternativa para obtener menor volumen para la misma necesidad de un proceso.

Esto conllevaría a un cambio en el proceso de producción de las soluciones de NaOH, centrándose en el empleo de una solución madre que después puede diluirse a las diferentes concentraciones empleando utensilios reutilizables en el proceso principal.

Se propone la siguiente metodología para análisis más exhaustivo del caso:

1. Definir en el proceso productivo principal de Muteína IL-2 no alfa las operaciones donde se necesitan soluciones NaOH, sus necesidades y cuales pueden emplear la solución madre.
2. Definir proceso de preparación de soluciones (actual).
3. Modelar el proceso en el programa de simulación con las condiciones actuales para NaOH con todas sus variantes.
4. Ejecutar la simulación para condiciones específicas.
5. Analizar estadísticas de las condiciones actuales para el proceso de NaOH con todas sus variantes.
6. Análisis de costo del proceso principal de Muteína.

4. DISCUSIÓN

4.1 ALTERNATIVA ECO-INNOVADORA EN LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

En la TABLA 1, se resume el cálculo de las necesidades de solución para los momentos del proceso necesitados, teniendo en cuenta los volúmenes de las columnas. Para la obtención de un lote de Muteína IL-2 se necesitan un total de 20 L; 24,75 L y 5,5 L de NaOH de 1 M, NaOH 0,01 M y NaOH 0,5 M respectivamente, para volumen de 50,25 L en total.

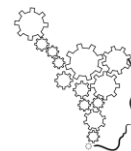


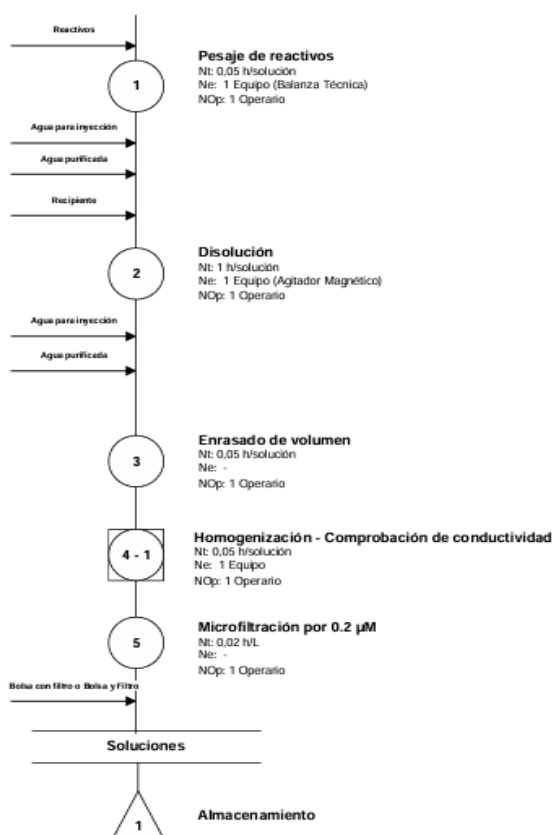
TABLA 1 – NECESIDADES DE NaOH EN SUS TRES VARIANTES PARA LA OBTENCIÓN DE UN LOTE DE MUTEÍNA IL-2 NO ALFA A ESCALA PILOTO

Operaciones del proceso donde se emplean soluciones de NaOH	NaOH 1 M				NaOH 0,01 M				NaOH 0,5 M			
G-25	Volumen (L)	2,5	Unidades	4	Volumen (L)	2,5	Unidades	9	Volumen (L)	2,5	Unidades	2
	Volumen Total (L)			10	Volumen Total (L)			22,5	Volumen Total (L)			5
IMAC	Volumen (L)	0,25	Unidades	4	Volumen (L)	0,25	Unidades	9	Volumen (L)	0,25	Unidades	2
	Volumen Total (L)			1	Volumen Total (L)			2,25	Volumen Total (L)			0,5
UF/DF	Volumen Total (L)			4	Volumen Total (L) 0				Volumen Total (L) 0			
Despirogenización	Volumen Total (L)			5								
	Volumen Total (L) de NaOH 1 M			20	Volumen Total (L) de NaOH 0,01 M			24,75	Volumen Total (L) de NaOH 0.5 M			5,5

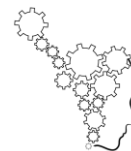
FUENTE: Elaboración propia

El proceso de preparación de soluciones para la obtención de NaOH se representa en el OTIDA de la FIGURA 2. Este proceso se diferencia del resto de las preparaciones de soluciones por el hecho de que no se necesita ajustar el pH.

FIGURA 2 – DIAGRAMA OTIDA DEL PROCESO DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PARA NaOH

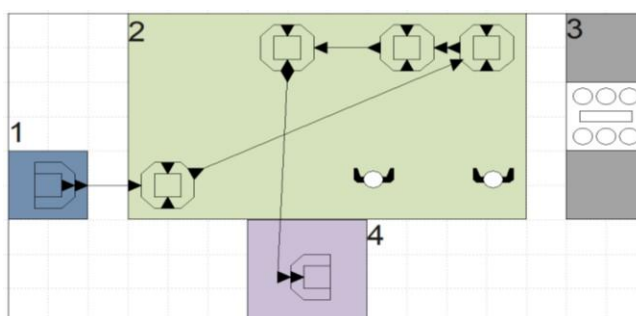


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.



Se procede a diseñar y ejecutar la simulación del proceso de producción de NaOH para sus tres variantes (concentraciones de 0,01 M, 0,5 M y 1 M) y analizar las salidas estadísticas de la simulación para obtener datos que ofrezcan una medida del rendimiento del sistema. En la FIGURA 3 se observa el modelo del sistema para el desarrollo de este proceso con cuatro áreas definidas (entrada de producto, estaciones de trabajo, almacenamiento, salidas). Todos los parámetros fueron fijados a partir de datos históricos ofrecidos por la empresa.

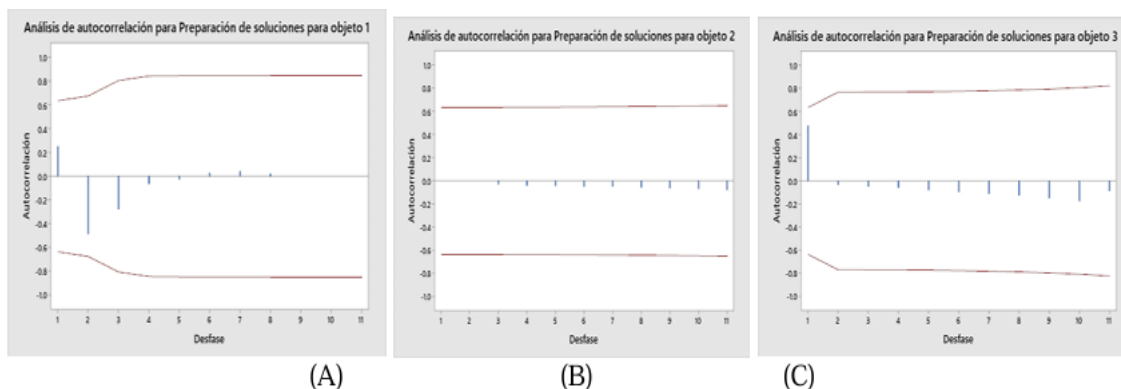
FIGURA 3 – MODELO DEL SISTEMA DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES EN DOSIMIS-3



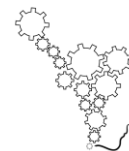
FUENTE: Elaboración propia

Se procede a ejecutar una simulación para tiempo de 24 horas y estadísticas cada dos horas para determinar la estacionariedad del proceso, empleando los datos de salida y Minitab. En las FIGURAS 4 (a, b, c) se observan los resultados del correlograma para la función de autocorrelación de la variable tiempo en sistema para los objetos 1, 2 y 3, es decir, las soluciones de 0,01 M, 0,5 M y 1 M respectivamente. Se observa una marcada ausencia de autocorrelación por lo que de existir un período transiente su efecto podría despreciarse.

FIGURA 4 – CORRELOGRAMA PARA LA VARIABLE TIEMPO EN SISTEMA DE LAS SOLUCIONES 1 (A), 2 (B) Y 3 (C).



FUENTE: Elaboración propia



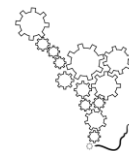
Esto se debe a que se trata de un proceso limitado, donde los parámetros son controlados estrictamente por personal cualificado; además, las características propias del proceso exigen estacionariedad. En el correlograma las observaciones (12 retardos) son muy cercanos a cero, lo que refleja independencia. Se puede afirmar la presencia de estacionariedad en el proceso.

A continuación, se presentan los principales resultados de la ejecución de la simulación y la animación como herramientas que ofrecen una medida del estado del sistema de preparación de soluciones.

- La simulación refleja un tiempo de ciclo extenso para la obtención de esta solución, si tenemos en cuenta que se requieren otras soluciones para el proceso que conllevan una atención particular por los parámetros exigidos por la biomasa del producto, extendiéndose a más de media jornada de trabajo. Esto se debe en gran medida a los altos volúmenes de soluciones necesitadas en el proceso.
- Se detectan reservas de tiempo en el trabajador número 2 durante la obtención de estas soluciones. Sin embargo, se cumple con lo establecido en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Producción (GMP) adoptadas por Cuba y recomendadas por la Organización Mundial de la Salud.
- Los tiempos de espera en las estaciones de trabajo son reducidos, los trabajadores realizan los movimientos del producto.
- Las unidades obtenidas de soluciones de NaOH son transportadas y manipuladas por los mismos operarios; se trata de altos volúmenes de solución tóxica, las cuales no se emplean al momento de su obtención, por lo que existen riesgos de contaminación y accidentes.
- Se observa la relación volumen-número de bolsas, donde además incide la diferenciación de concentración.

4.1.1 Simulación del proceso de preparación de soluciones para la nueva alternativa

Se lleva a cabo la simulación del proceso de preparación de soluciones bajo una nueva variante de concentración y volumen de NaOH, obtenida a partir de un análisis de la necesidad del proceso principal de producción de Muteína IL-2 para disminuir las cantidades de bolsas



desechables y aprovechar el empleo de botellones o frascos que son reutilizables, teniendo en cuenta además las limitaciones del filtro empleado en el proceso.

Se presenta la reducción de volumen como una medida del impacto hacia el entorno que pudiera tener el proceso por el empleo de bolsas desechables, al disminuir el número de bolsas a partir de esta reducción. Aumentar la concentración reduciría el número de ciclos de preparación de soluciones, debido a que, en lugar de prepararse tres soluciones, sería una solamente; el número de bolsas estériles empleadas se reduciría.

Según las necesidades reflejadas en la tabla 1, para las necesidades actuales del proceso, se necesitaría una bolsa de 5 L, cuando en el procedimiento actual, empleando una cantidad de bolsas racional (determinadas por el autor), con el mayor aprovechamiento de su capacidad posible, se utilizan: una bolsa de 1 L, dos bolsas de 5 L y dos bolsas de 20 L, las cuales son desechables. Reduciéndose el volumen en un 92,03 %.

La bolsa con NaOH de 5 M se podría utilizar, al menos, en tres ciclos del proceso de obtención de Muteína IL-2 no alfa, por las propiedades químicas de esta sustancia, al igual que el filtro empleado. En la TABLA 2 se reflejan estos resultados.

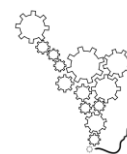
TABLA 2 – NECESIDADES DE NAOH VARIANTE 5 M PARA LA OBTENCIÓN DE UN LOTE DE MUTEÍNA IL-2 NO ALFA

Cálculo de materiales para alternativa Solución Madre concentración 5 M	NaOH 1 M	NaOH 0,01 M	NaOH 0,5 M	Total de Solución Madre 5M	
Solución Madre (L)	4	0.0495	0.55	4.5995	L
Solución Madre (mL)	4000	49.5	550	599.5	mL
Agua (L)	16	24.7005	4.95	Total de agua (L)	45.651

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

En los momentos donde se emplean las soluciones, se necesitarían utensilios de cristal para las disoluciones con los cuales cuenta el área. Al ser empleados actualmente en el proceso para medir las propias soluciones de NaOH antes de destinarlas a su propósito en la higienización, estas operaciones de disolución de la solución madre no significarían un gasto adicional por esterilización para posterior uso en el área de fregado.

Por otro lado, el proceso se extendería en al menos tres minutos por momento de disolución, pero el efecto de estos tiempos, empero, se podría despreciar debido a que se pueden



realizar estas disoluciones antes de terminar las operaciones anteriores en actividades automatizadas. Se procede a ejecutar una simulación con producción ilimitada, lo que asegura la obtención de más réplicas para el análisis de tiempo en el sistema del producto (GRÁFICO 3).

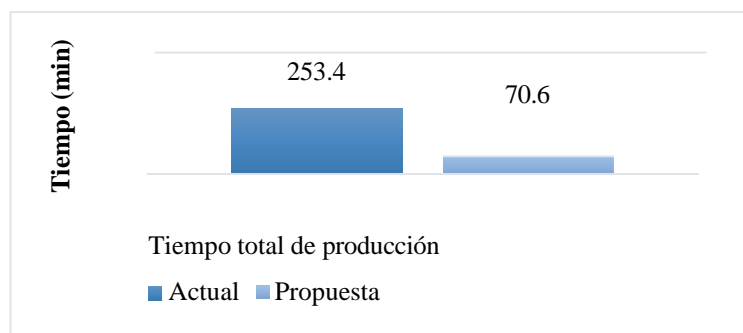
GRÁFICO 3 – HISTOGRAMA TIEMPO EN SISTEMA DE LA SOLUCIÓN DE NAOH 5 M PARA UNA SIMULACIÓN DE 8 HORAS DEL PROCESO PRODUCTIVO



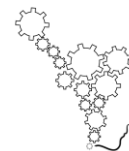
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

En comparación con la alternativa actual se reduce considerablemente el tiempo empleado para la obtención de estas soluciones, siendo inicialmente 253,4 minutos aproximadamente (sin tener en cuenta los descansos), mientras que la propuesta es de 70,6 minutos, presentando una reducción del 72 %. En el GRÁFICO 4 se observa esta variación.

GRAFICO 4 – ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN DEL TIEMPO TOTAL DE PRODUCCIÓN PARA LAS VARIANTES DE OBTENCIÓN DE SOLUCIONES DE NAOH

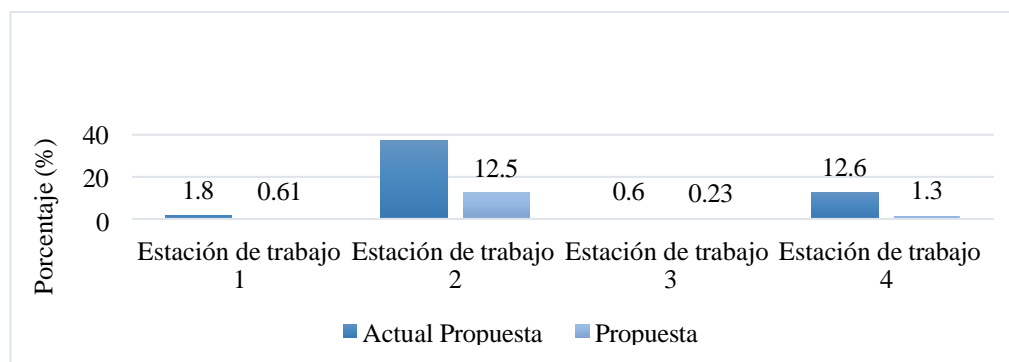


FUENTE: Elaboracion Propia



En todos los casos el porcentaje de utilización de los equipos de las estaciones de trabajo destinados para la obtención de las soluciones de NaOH, en comparación con la variante actual, disminuye. En el GRÁFICO 5 se representan estas variaciones.

GRAFICO 5 – ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LAS ESTACIONES DE TRABAJO PARA LAS VARIANTES DE OBTENCIÓN DE SOLUCIONES DE NAOH ACTUAL Y PROPUESTA.



FUENTE: Elaboracion Propia

En comparación con la variante actual la utilización del operario para la obtención de las soluciones de NaOH disminuye de 50,01 % a 13,8 % en el operario que posee mayor procesamiento, por lo que el empleo del recurso humano en preparación de soluciones se reduce en un 72,40 %.

Se ha obtenido una reducción significativa del tiempo de ciclo, lo que mejora la eficiencia operativa y posiblemente los costos. Las demoras se reducirían de igual manera, al eliminarse los cambios en la concentración, mostrando además capacidad ante un posible aumento de la producción, por los bajos porcentajes de utilización de las estaciones de trabajo.

El proceso de obtención de Muteína IL-2 no alfa teniendo en cuenta los cambios propuestos en la concentración de NaOH con 5 M se produciría una reducción del 5 % aproximadamente. En GRAFICO 6, se representa esta variación.

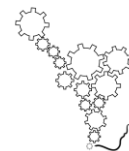
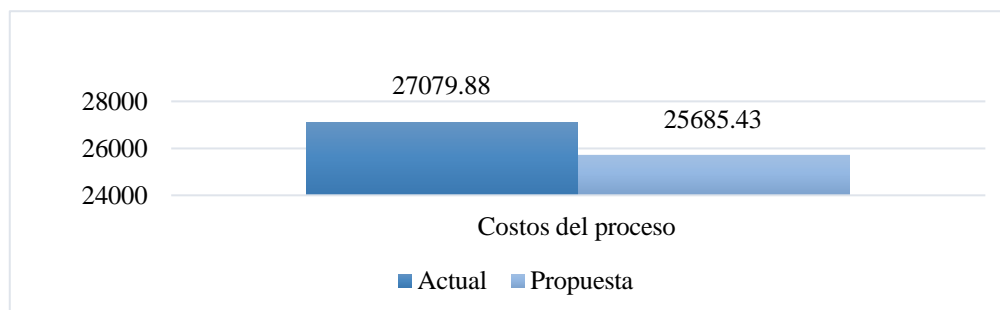


GRAFICO 6 – ANÁLISIS COMPARATIVO DE COSTOS ASOCIADOS AL PROCESO DE OBTENCIÓN DE UN LOTE DE MUTEÍNA IL-2 NO ALFA EN LA PLANTA PILOTO DEL CIM ANTE LAS PREPARACIONES DE SOLUCIONES PARA LAS VARIANTES DE NAOH ACTUAL Y PROPUESTA

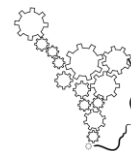


FUENTE: Elaboracion Propia

A partir de los resultados obtenidos anteriormente, se puede definir acerca de la nueva variante lo siguiente:

- Desde el punto de vista técnico, considerando maquinarias, tecnología y métodos propuestos, se presentan las capacidades suficientes para adoptar la alternativa.
- La calidad del producto final no se afecta, tampoco la ejecución del proceso principal.
- Los recursos humanos son suficientes y capacitados para el cambio propuesto.
- Desde el punto de vista de sostenibilidad las afectaciones medioambientales serían menores, al disminuir el empleo de bolsas desechables quedando en evidencia las facilidades que posee la simulación para la relación de parámetros y su posible variación óptima en consecuencia del efecto deseado.
- Desde el punto de vista normativo se cumplen con los requerimientos y regulaciones gubernamentales y de la industria.
- Desde el punto de vista innovador, se emplea una tecnología que favorece la ejecución del proceso, disminuyendo los gastos por depreciación de equipos y consumo eléctrico.
- Desde el punto de vista financiero el proceso principal de producción de Muteína IL-2 no alfa disminuye sus costos en un 5 % aproximadamente.

Por lo tanto, se considera que la alternativa propuesta en la preparación de soluciones



para NaOH con concentración de 5 M es factible y contribuye a la solución del problema principal de operatividad ante la reducción de presupuesto en el área de I+D del CIM, teniendo en cuenta el efecto negativo que pudiera significar el gasto de este tipo de materiales.

Además, la simulación ha constituido una herramienta clave, empleándose con otra visión que se extiende a la mejora técnica, promoviendo en análisis causa-efecto con el medio externo e indicando que se deben optar por este tipo de alternativas que no constituyen un gasto ni significan un riesgo para el proceso.

5. CONCLUSIÓN

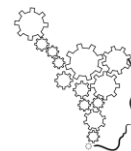
La simulación se presenta como una respuesta integral a los desafíos que presenta la Vicedirección de Investigación y Desarrollo en el Centro de Inmunología Molecular, pues permite el análisis de variantes que representen un ahorro de recursos y su impacto directo medioambiente-entorno a partir de la identificación de factores que figuren los niveles de intervención, aun cuando se analicen procesos de apoyo como la preparación de soluciones.

La simulación ofrece una medida del rendimiento del sistema ante variantes de su ejecución, lo cual posibilitaría la toma de decisiones efectiva ante el cambio en los procedimientos, y posibilita la relación de variables para medir el impacto con el entorno, ofreciendo una solución sostenible, en caso de detectar posibilidades de ahorros, que se extienden a lo energético y lo social, y que a largo plazo pudiera constituir una problemática, demostrando, además, las ventajas y facilidades que posee esta herramienta.

Se propone un rediseño en la preparación de soluciones de Hidróxido de Sodio para el proceso a partir de la simulación-optimización del mismo, logrando reducir el empleo de las bolsas desechables en un 92,03 % del volumen actual, el tiempo de ciclo en un 72 % y el costo general en un 5 %, favoreciendo la necesidad de disminución de costos que posee la Vicedirección, por la falta de financiamiento.

FINANCIAMIENTO RECONOCIMIENTOS

Agradecimientos a los profesores del departamento de Ingeniería Industrial de la Universidad Tecnológica de La Habana (CUJAE), a los trabajadores del Centro de Inmunología Molecular por la colaboración, principalmente a Daidee Montes de Oca García,



Yoan Alberto Martínez Sánchez y Melissa Plana Alemañez, Julio Luis Palacios Oliva y Sum Lai Lozada Chang.

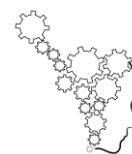
Agradecimientos a Sandra Natacha Rodríguez Pernas, Ricardo Vladimir Estenoz Herrero, Raymundo Estenoz León, Raúl Ricardo Estenoz Rodríguez, Fadia Soto Rodríguez, Fadia Andrea Brizuela Soto, Aslan Estenoz de León, Orlando Mora Cabrera, Delanis Fernández Tamayo-Saco y Patricia Rizo Somohano.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

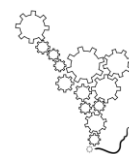
- Ivan Ricardo Estenoz Rodríguez fue responsable de la concepción y diseño de la investigación bajo la tutoría de Prof. Dr. Ing. José A. Vilalta Alonso y MSc. Omarys Díaz; realizó la búsqueda bibliográfica, revisión del estado del arte, la recopilación de datos, interpretación y análisis estadístico, elaboración de la escritura del manuscrito, redacción del borrador del artículo y revisión crítica de su contenido.
- Prof. Dr. Ing. José A. Vilalta Alonso tutoría y revisión crítica de su contenido.
- MSc. Omarys Díaz Marante tutoría y revisión crítica de su contenido.

REFERENCIAS

- ANDRÉS, D.; MARÍA, D. **Cultura científica**: España Editex, 2019. v. 4.
- ARÚS, C. H. (2019). El sector de la biotecnología en cuba. Propuesta de estructura de financiamiento interno. **Revista Cubana de Economía Internacional**, 6(2), 2019. Retrieved from: < <https://www.obela.org/autores/revista-cubana-de-econom%C3%ADa-internacional>>
- BANKS, J.; CARSON II, J. S.; BARRY, L. N.; M. NICOL, D. (2014). **Discrete-Event System Simulation**. Pearson New International Edition, 2014. v. 5
- BLANCH, A. R. Biotecnología ambiental. Aplicaciones biotecnológicas en la mejora del medio ambiente. **Nota d'economia**, 3, 97-98, 2010. Retrieved from: <https://economia.gencat.cat/web/.content/70_economia_catalana/arxius/ne-97-98_e_blanch.pdf>
- CAÑIZARES MORALES, P. E. **Desechos sólidos y plan de gestión para el laboratorio de biotecnología de la Universidad Estatal del Sur de Manabí**. 91 f. Tesis de Grado - Jijipijapa. UNESUM, 2022. Retrieved from: < <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/3422>>
- CRUZ VÁZQUEZ, J. K., CHAVEZ CHAVES; H., GUMARO RUIZ RUIZ, F. (2021). Diseño de una interfaz gráfica orientada a la simulación de un fermentador. **Revista Colombiana de Biotecnología**, 23(1), 72-82, 2021. Retrieved from: < <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/90212>>
- DE BARI, I. et al. Ethanol production at flask and pilot scale from concentrated slurries of



- steam- exploded aspen. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 41(7), 1745-1753, 2022. <https://doi.org/10.1021/ie010571f>.
- DELGADO FERNÁNDEZ, M. et al. Visión de la innovación en un centro cubano de la biotecnología aplicada a la salud. **Revista Cubana de Salud Pública**, 46, e1941, 2020. Retrieved from: < <https://scielosp.org/pdf/rcsp/2020.v46n1/e1941/es> >
- DOMÍNGUEZ, E. P.; et al. “Farmaling”: Implementación y adaptación de una plataforma virtual de simulación para la docencia de Biología Molecular y Biotecnología. **RESCIFAR Revista Española de Ciencias Farmacéuticas**, 4(1), 95-106, 2023. Retrieved from: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9089564>>
- FEDULLO ELIZONDO, G. A. Protección del medio ambiente y patentes biotecnológicas, 2020.
- FERNÁNDEZ, M. D. Enfoque para la gestión de la I+ D+ i en la Industria Biofarmacéutica cubana. **Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)**, 28(3), 1-16, 2017. Retrieved from: < http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132017000300002 >
- GARCIA, A. C. Análisis documental: el análisis formal. *Revista general de información y documentación*, 3(1), 11, 1993. Retrieved from: < <https://revistas.ucm.es/index.php/RGID/article/view/RGID9393120011A> >
- HERNÁNDEZ SAMPIERI, R.; FERNÁNDEZ COLLADO, C.; BAPTISTA LUCIO, P. **Metodología de la investigación**. McGraw-Hill Interamericana México, 2018. v.4
- JIMÉNEZ OCAÑA, J. C. (2018). Simulación De Procesos. 76 f. TECNM Tecnológico Nacional de México, 2018.
- KARGUPTA, K.; DATTA, S.; SANYAL, S. K. Analysis of the performance of a continuous membrane bioreactor with cell recycling during ethanol fermentation. **Biochemical Engineering Journal**, 1(1), 31-37, 1998. [https://doi.org/10.1016/S1369-703X\(97\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S1369-703X(97)00006-5)
- KLEIJNEN, J.P.C. **Simulation Optimization Through Regression or Kriging Metamodels**. In: Bartz-Beielstein, T., Filipič, B., Korošec, P., Talbi, EG. (eds) High-Performance Simulation-Based Optimization. Studies in Computational Intelligence, vol 833. Springer, Cham, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18764-4_6
- MARSÁN CASTELLANOS, D. J.; CUESTA SANTOS, D. A.; GARCÍA ÁLVAREZ, M. C.; PADILLA MÉNDEZ, M. C. **Organización del trabajo. Ingeniería de métodos**. Tomo I. Editorial Félix Varela, 40 - 49, 82, 2011
- MARTÍN, M. D. L. M. B.; RAMA, A. M. Uso de programas de simulación para promover la pedagogía activa en la docencia universitaria. **IJERI: International Journal of Educational Research and Innovation** (1), 87-98, 2014. Retrieved from: < <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4752312> >
- MIDIALA, L. V.; YADIRA, G. D.; BEATRIZ, A. D. **Retos y desafíos de la Biotecnología cubana en el enfrentamiento a la COVID-19**. Paper presented at the I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Farmaco Salud Artemisa 2021.
- O'BRIEN, D. J.; ROTH, L. H.; MCALOON, A. J. Ethanol production by continuous fermentation–pervaporation: a preliminary economic analysis. **Journal of Membrane Science**, 166(1), 105-111, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(99\)00255](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(99)00255)
- PAWLIKOWSKI, K. Steady-state simulation of queueing processes: survey of problems and solutions. **ACM Computing Surveys (CSUR)**, 22(2), 123-170, 1990. <https://doi.org/10.1145/78919.789>
- PEGDEN, C. D.; SADOWSKI, R. P.; SHANNON, R. E. **Introduction to simulation using SIMAN**. McGraw-Hill, Inc, 1995.



- PEÑA VERA, T.; PIRELA MORILLO, J. La complejidad del análisis documental. **Información, cultura y Sociedad** (16), 55-81, 2007. Retrieved from: <
https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-17402007000100004>
- SORLI, A. **El resumen documental: principios y métodos**. María Pinto Molina. Fundación Germán Sánchez Ruipérez: Pirámide, 1992, 584 p. (Serie: Biblioteca del libro, Y) Madrid. ISBN: 84-86168-78-8. *Revista Española De Documentación Científica*, 16(2), 183–184. Recuperado a partir de
<https://redc.revistas.csic.es/index.php/redc/article/view/1126>
- RAJU, P. World history of modern biotechnology and its applications. *Biotechnology: an Indian journal*, 12(11), 107, 2016. Retrieved from: <
<https://www.tsijournals.com/articles/world-history-of-modern-biotechnology-and-its-applications.html>>
- ROMERO, P. A. **Medio ambiente y contaminación**. 2023.
- RUBINSTEIN, R. Y.; KROESE, D. P. **Simulation and the Monte Carlo method**. John Wiley & Sons, 2017.
- SANCHEZ, P. J. **As simple as possible, but no simpler: a gentle introduction to simulation modeling**. Paper presented at the Proceedings of the 2006 winter simulation conference.
- SANCHEZ, P. J. **Fundamentals of simulation modeling**. Paper presented at the 2007 Winter Simulation Conference, 2007.
- SÁNCHEZ TORO, Ó. J. **Síntesis de esquemas tecnológicos integrados para la producción biotecnológica de alcohol carburante a partir de tres materias primas colombianas**, Tesis – Universidade Nacional da Colombia, 2008.
- SCHELL, D. J. et al. A bioethanol process development unit: initial operating experiences and results with a corn fiber feedstock. *Bioresource Technology*, 91(2), 179-188, 2004. [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(03\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(03)00167-6)
- SMITH, J. S. Survey on the use of simulation for manufacturing system design and operation. *Journal of manufacturing systems*, 22(2), 157-171, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0278-6125\(03\)90013-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6125(03)90013-6)
- SOKOLOWSKI, J. A.; BANKS, C. M. **Principles of modeling and simulation: a multidisciplinary approach**. John Wiley & Sons, 2011.
- SOMANO, A., & LEÓN, A. **Métodos teóricos de investigación: análisis-síntesis, inducción-deducción, abstracto-concreto e histórico-lógico**. Tesis de Grado – Universidad de Matanzas, 2020.
- T. J. NAYLOR, J. L. B.; D. S. BURDICK, K. CHU. **Computer Simulation Techniques**. John Wiley & Sons Inc, 1996.