



2ª reunión ordinaria presencial de la Red de Laboratorios Públicos Productores de Antivenenos de América Latina

Río de Janeiro - Brasil | 13 al 15 de mayo de 2025

# MEJORÍA DE PROCESOS Y EXPANSIÓN DE PRODUCCIÓN EN EL INSTITUTO BUTANTAN

Aline Vivian Vatti Auada  
Gustavo Gonçalves Perroti  
Fan Hui Wen



## EL BUTANTAN Y LOS ANTIVENENOS: UMA UNIÃO EXITOSA

Una historia de 124 años de esfuerzo,  
ciencia y avances tecnológicos para  
combatir las enfermedades  
desatendidas, que la industria  
farmacéutica privada desprecia

***"Si la serpiente es nuestra, la nuestra tiene  
que ser el antiveneno"***

***Extracto del documento del Ministerio de Salud por los 30  
años del Programa Nacional de Inmunizaciones***



# Producción x demanda

2021-2024



2014-15 **paro de producción**  
para reforma de la planta  
industrial.

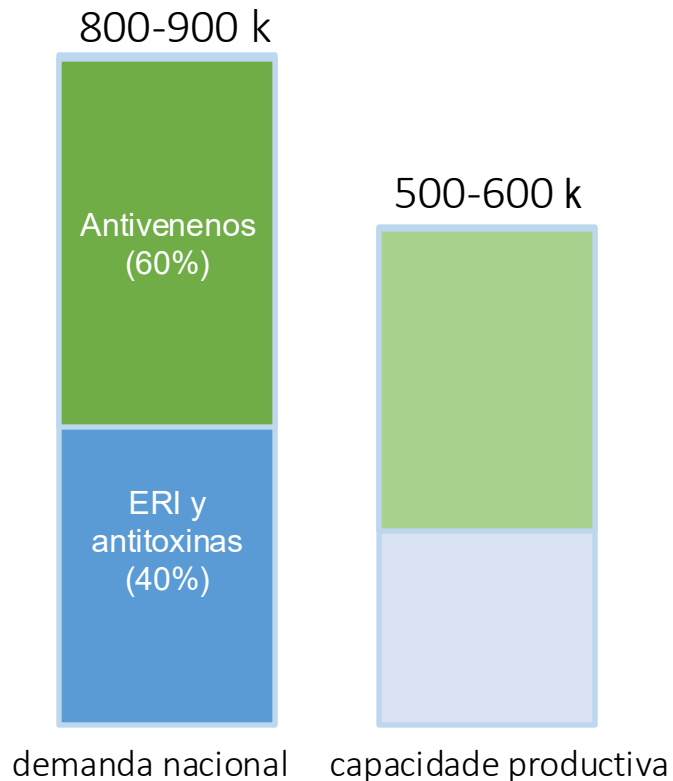
En febrero de **2016**:

2 Certificaciones de las BPMs

- ingredientes farmacéuticos  
activos biológicos y
- soluciones estériles inyectables



Contratos anuales  
con el Ministerio  
de Salud



## Mejoría de proceso 1

Paso1

Controles de proceso: proteínas, densidad óptica en diferentes etapas de la producción del IFA



Paso 2

Correlación de la potencia *in vivo* del suero concentrado (IFA)



Paso 3

Mayor conocimiento de los productos en diferentes etapas

Aumento del rendimiento

# Controles de proceso en la producción de concentrado de suero a granel

## Etapa 1 Preparación de plasma a granel

Corte de las bolsas



## Etapa 2 Fraccionamiento de plasma a granel

Mezcla de plasma  
1ª precipitación  
1º centrifugación  
Dilución de la masa  
Digestión enzimática  
Ácido caprílico  
Termocoagulación  
2ª precipitación  
2º centrifugación



## Etapa 3 Desalinización de suero fraccionado

Ultrafiltración  
molecular  
30kDA



## Etapa 4 Soros tratados por cromatografía

Cromatografía  
Industrial



## Etapa 5 Concentración de suero fraccionado

Ultrafiltración  
molecular  
30 kDA



## Etapa 6 Filtración de suero concentrado a granel

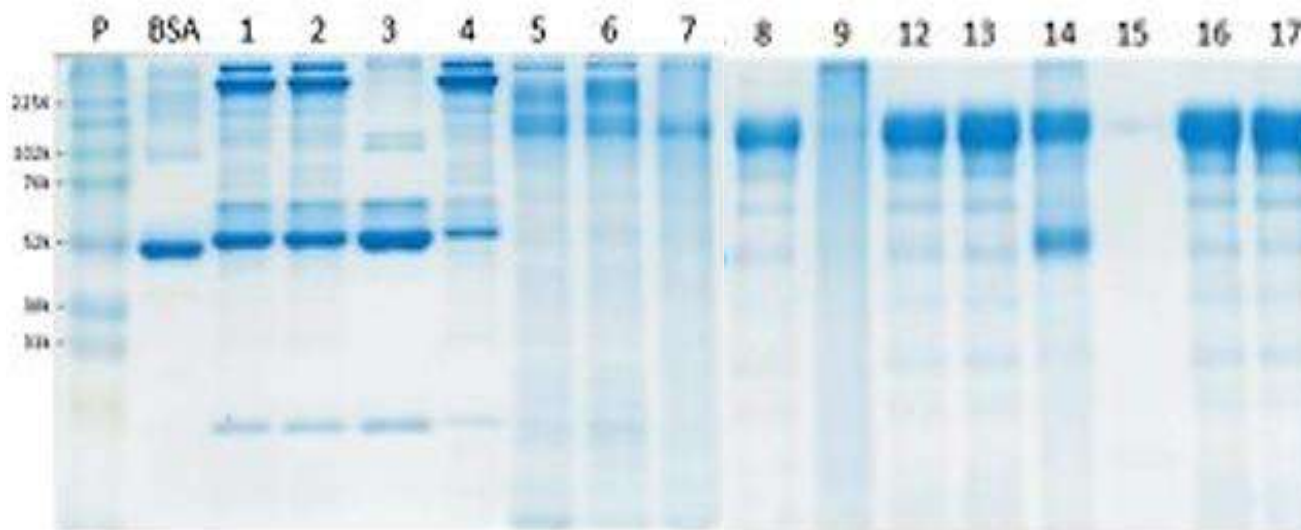
Filtración



# Controles de processo em todas as etapas de produção

## Electroforese de proteínas

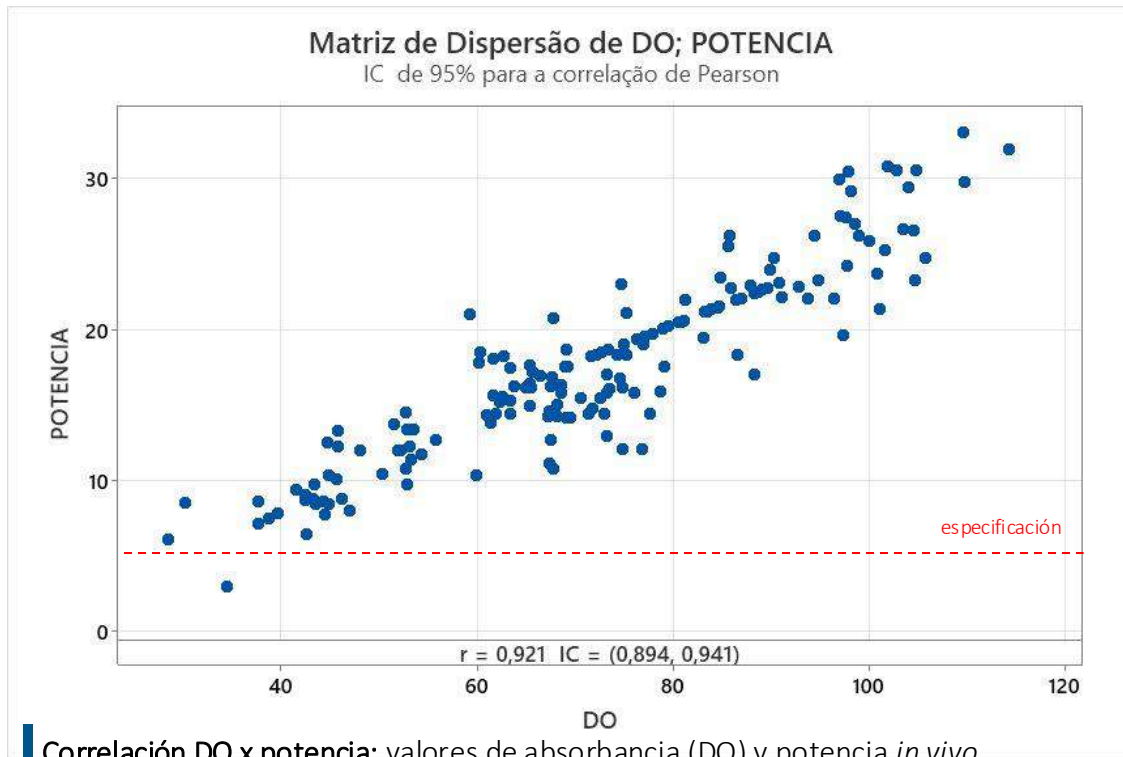
BOT/CG230010



- P Padrão 245-10Kda
- BSA Albumina
- 1 mistura de plasma
- 2 primeira precipitação
- 3 sobrenadante 1ª centrifugação
- 4 antes da digestão
- 5 após digestão
- 6 após ácido caprílico
- 7 após termocoagulação
- 8 Sobrenadante 2ª centrifugação
- 9 massa 2ª centrifugação
- 12 após diálise
- 13 após cromatografia
- 14 retido na coluna
- 15 pellicon
- 16 produto sem fenol
- 17 soro concentrado (final)

# Controles de proceso en todas las etapas de producción

## Densidad óptica



**Correlación DO x potencia:** valores de absorbancia (DO) y potencia *in vivo* (mg/mL) del Control de Calidad del suero antibotrópico. De 2020 a 2024

### Densidad óptica (DO)

Medida cuantitativa (absorbancia) de la cantidad de luz absorbida por una muestra en relación con la cantidad de luz incidente.



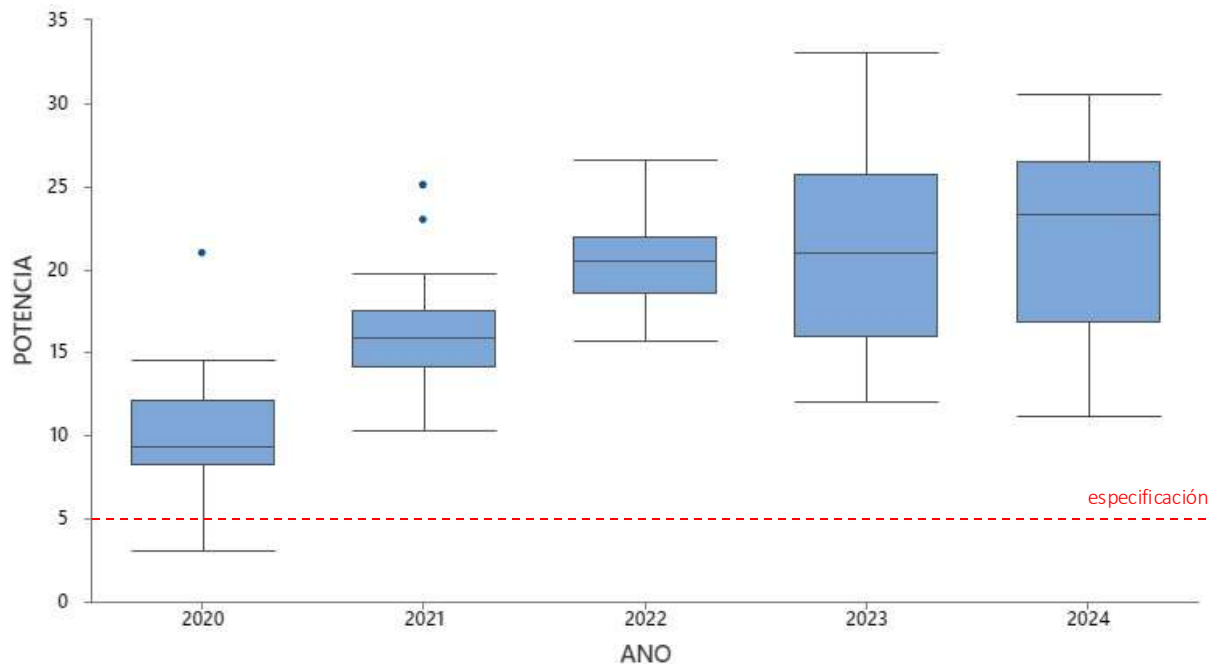
**Potencia in vivo**  
(mg/mL) según la Farmacopea brasileña



## Controles y optimización de procesos: Potencia del concentrado de suero 2020-2024



Aumento de la potencia, lo que conduce a una formulación con mayor volumen y, por lo tanto, a un aumento en el número de viales.



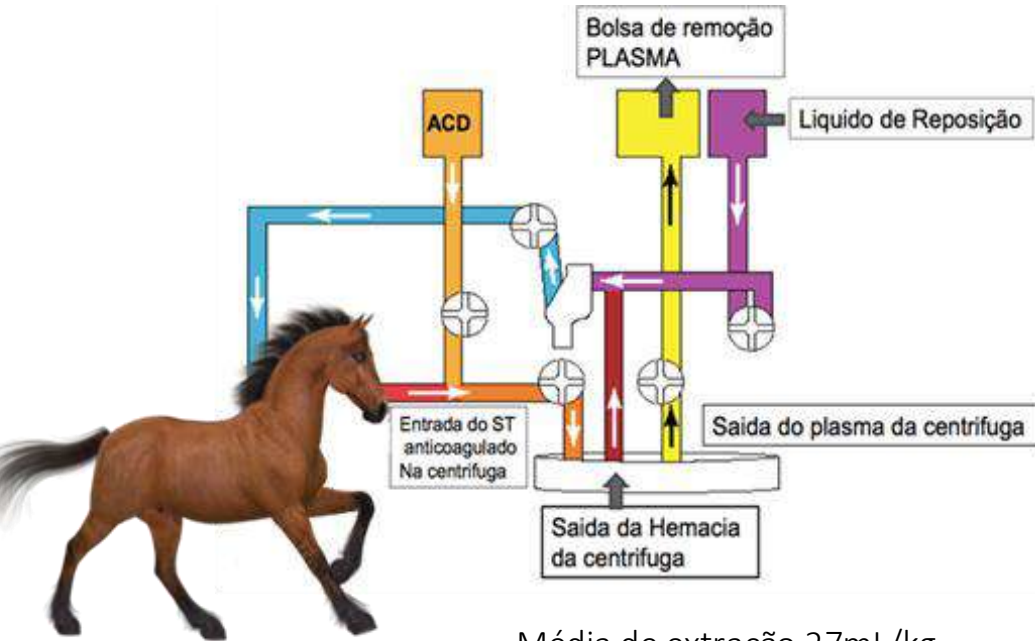
**Boxplot de potencia:** Valores extremos, cuartiles y valores atípicos de la potencia del antiveneno antibotrópico. 2020 a 2024



A continuación...

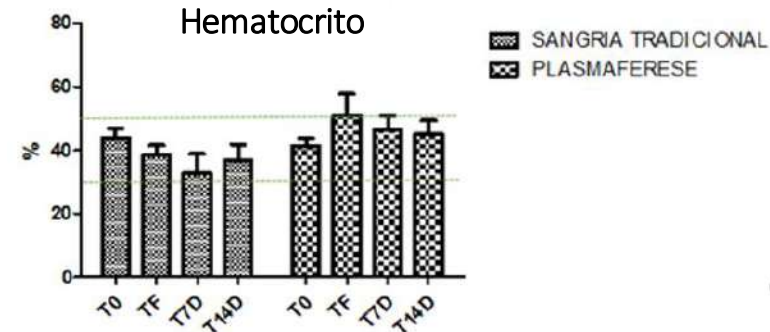
Mejoría de proceso 2

# Substitución de la sangría por plasmaféresis automatizada para obtención de plasmas hiperinmunes



Média de extração 27mL/kg

Ex: 500 kg → 13,5L de plasma  
(56% de la volemia plasmática)



## DESAFÍOS DEL CAMBIO:

- ✓ Pocos proveedores del sistema de aferesis
- ✓ Adquisición de equipos
- ✓ Formación de recursos humanos en nuevas tecnologías
- ✓ Entrenamiento y adaptación de los animales al nuevo procedimiento
- ✓ Costo de insumos y mantenimiento de los equipos
- ✓ Energía eléctrica estable



# Transferencia de sistemas: Cobe Spectra para Spectra Optia



**Cobe Spectra:** Sistema analógico, discontinuado en 2019, kits disponibles hasta 2023

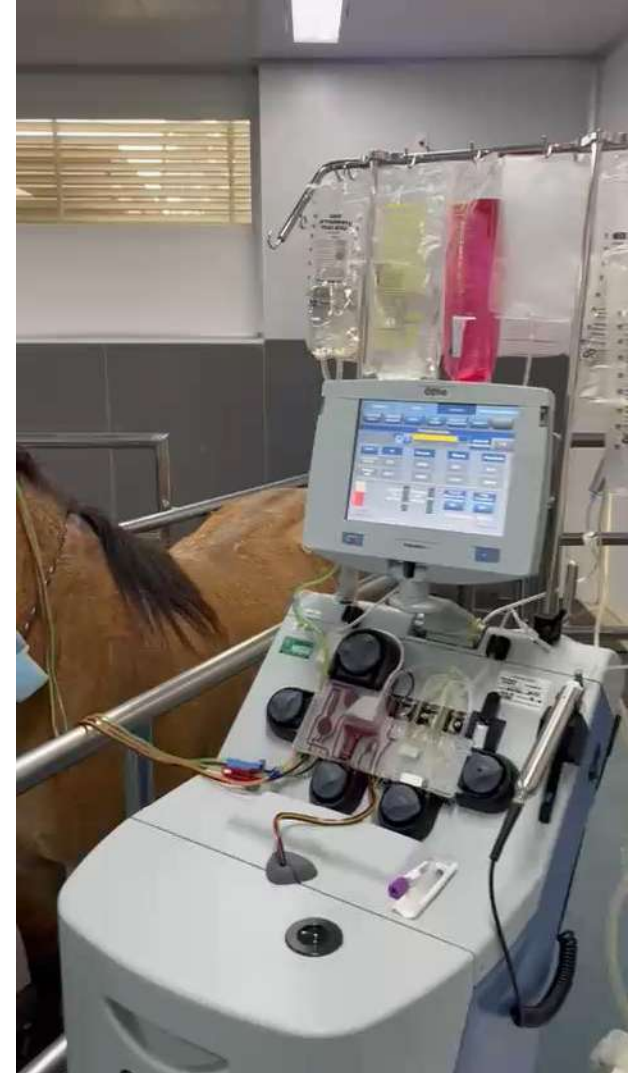
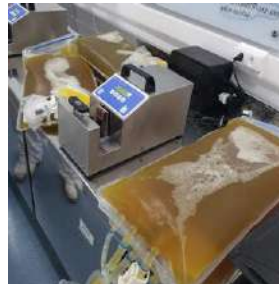
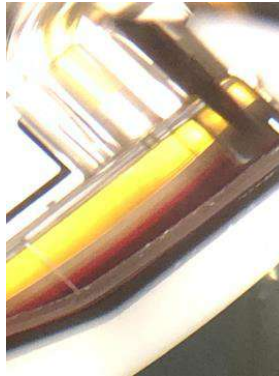


**Spectra Optia:** Nuevo sistema, más eficiente y con una interfaz más fácil de usar con el operador, a partir de 2023

## PUNTOS POSITIVOS DEL SISTEMA MANUAL PARA AUTOMATIZADO :

- ✓ Mejor bienestar animal
- ✓ Reducción de la contaminación del plasma
- ✓ Mejor calidad del plasma
- ✓ Mayor control de los parámetros de recolección
- ✓ Mayor volumen de plasma/año

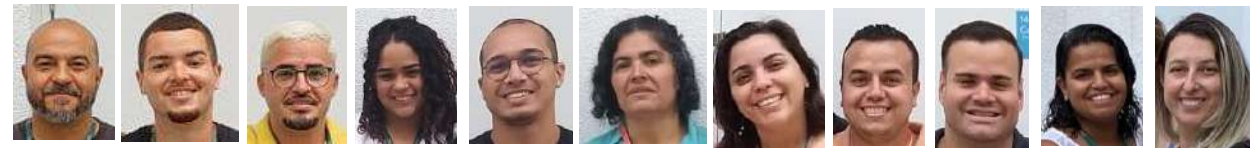
2021: 21.000 mL  
2022: 39.000 mL  
2023: 47.000 mL  
2024: 56.000 mL





# Agradecimientos

a más de 150 personas involucradas con la producción de antivenenos



Y tantos otros  
que no cabían  
aquí...





Desistir... Eu já pensei nisso,  
mas nunca me levei realmente a sério;  
é que tem mais chão nos meus olhos do  
que cansaço nas minhas pernas, mais  
esperança nos meus passos que  
tristeza nos meus ombros, mais estrada  
no meu coração do que medo na minha cabeça.

*Rendirse... Ya lo he pensado en eso,  
pero nunca me tomé em serio;  
es que hay más suelo em mis ojos  
que cansancio em mis piernas, más  
esperanza em mis pasos que  
tristeza em mis hombros, más camino  
en mi corazón que miedo en mi cabeza.*

Cora Coralina (1889-1985)