



2^a 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 PROCESSOS Y EXPANSIÓN DE PRODUCCIÓN EN EL INSTITUTO BUTANTAN

Aline Vivian Vatti Auada
Gustavo Gonçalves Perroti
Fan Hui Wen



EL BUTANTAN Y LOS ANTIVENENOS: UMA UNIÓN 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"***

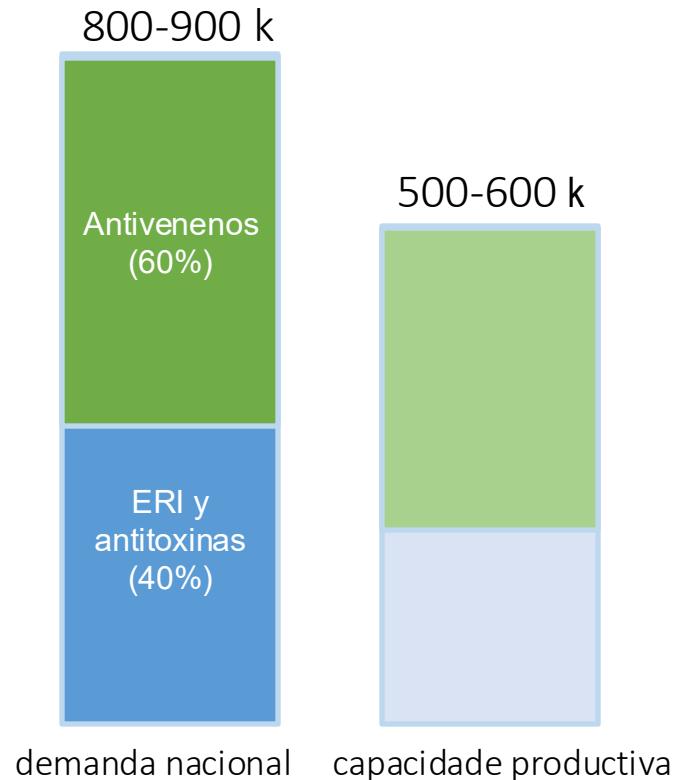
***Extracto del documento del Ministerio de Salud por los 30
años del Programa Nacional de Inmunizaciones***



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



Mejoría de proceso 1



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

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

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
1^a precipitación
1^o centrifugación
Dilución de la masa
Digestión enzimática
Ácido caprílico
Termocoagulación
2^a precipitación
2^o 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 proceso en todas las etapas de producción

Electroforese de proteínas

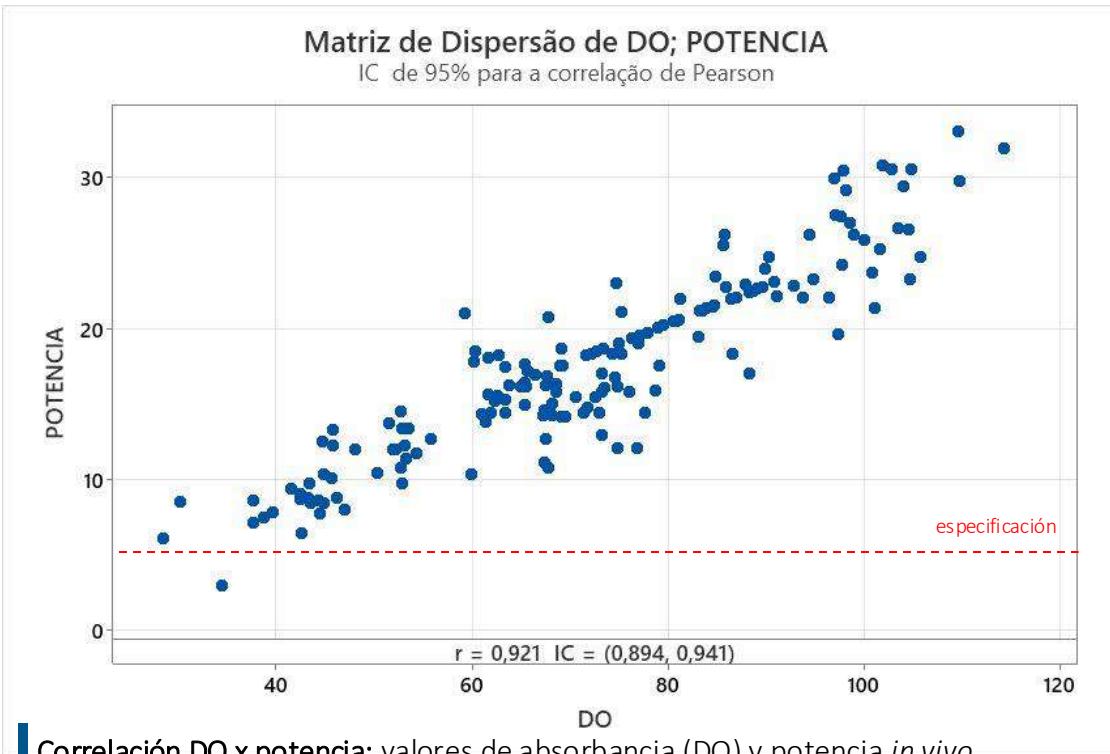
BOT/CG230010



- P Padrão 245-10KdA
- BSA Albumina
- 1 mistura de plasma
- 2 primeira precipitação
- 3 sobrenadante 1^a centrifugação
- 4 antes da digestão
- 5 após digestão
- 6 após ácido caprílico
- 7 após termocoagulação
- 8 Sobrenadante 2^a centrifugação
- 9 massa 2^a 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)

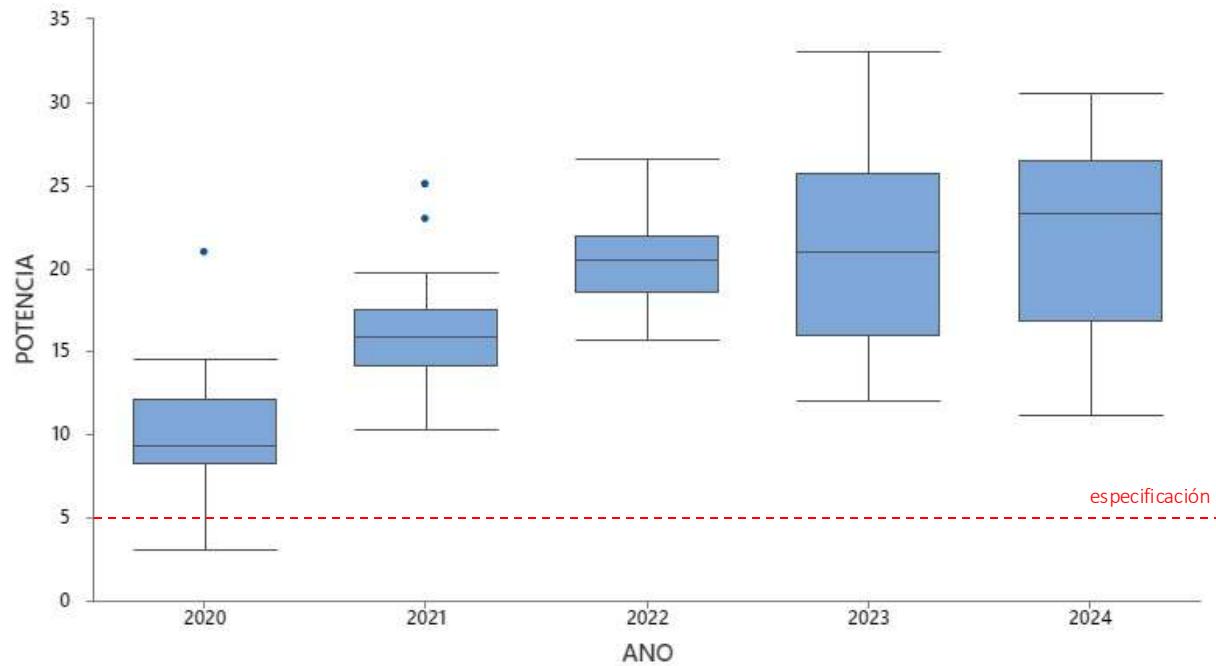
Medida cuantitativa (absorbancia) de la cantidad de luz absorbida por una muestra en relación con la cantidad de luz incidente.



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



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.

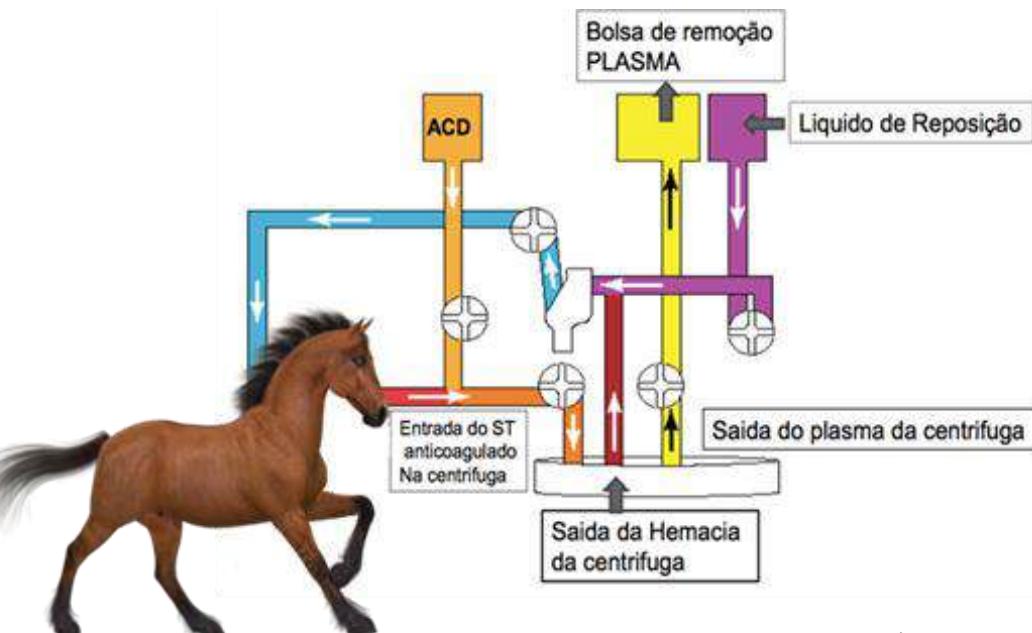


Boxplot de potencia: Valores extremos, cuartiles y valores atípicos de la potencia del antiveneno antitoxípico. 2020 a 2024

A continuación...

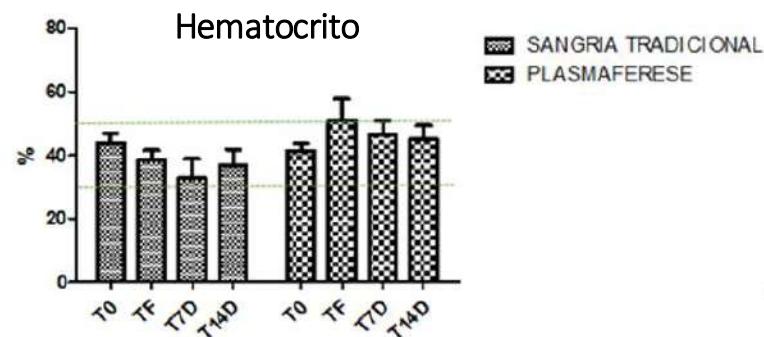
Mejoría de proceso 2

Substitución de la sangría por plasmaférésis 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, descontinuado 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 :

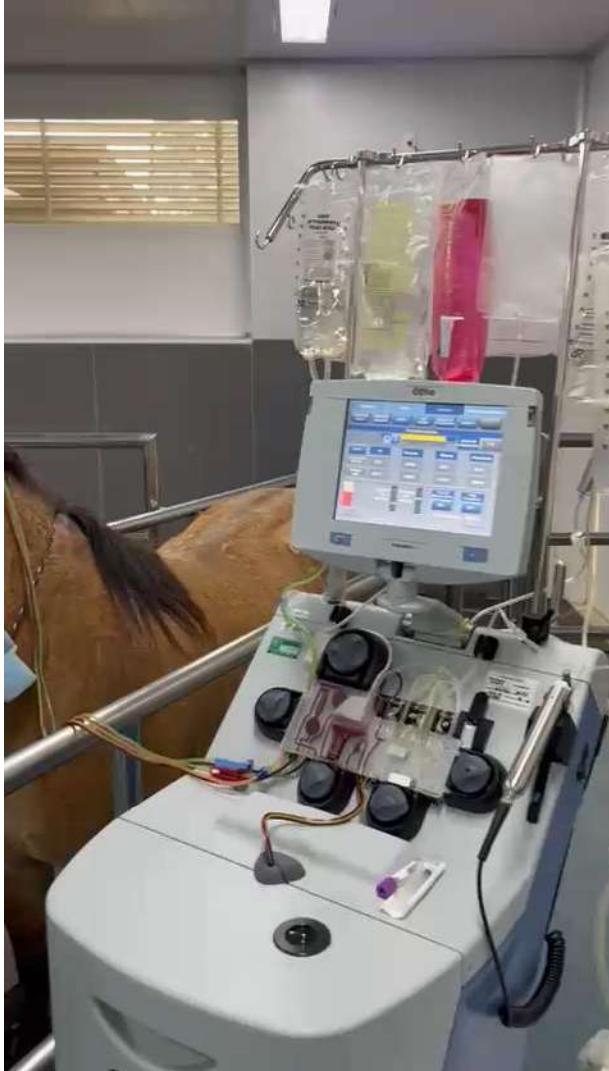
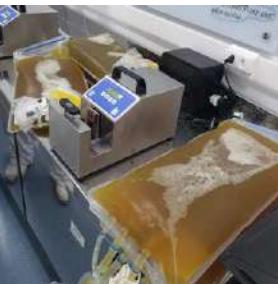
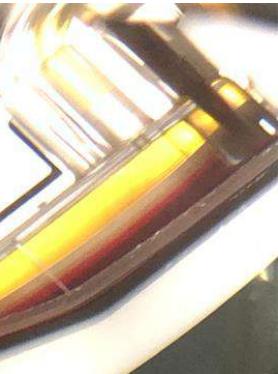
- ✓ Mejor bienestar animal
- ✓ Reducción de la contaminación del plasma
- ✓ Mejor calidad del plasma
- ✓ Mayor control de los parámetros de recolección
- ✓ Mayor volumen de plasma/ano

2021: 21.000 mL

2022: 39.000 mL

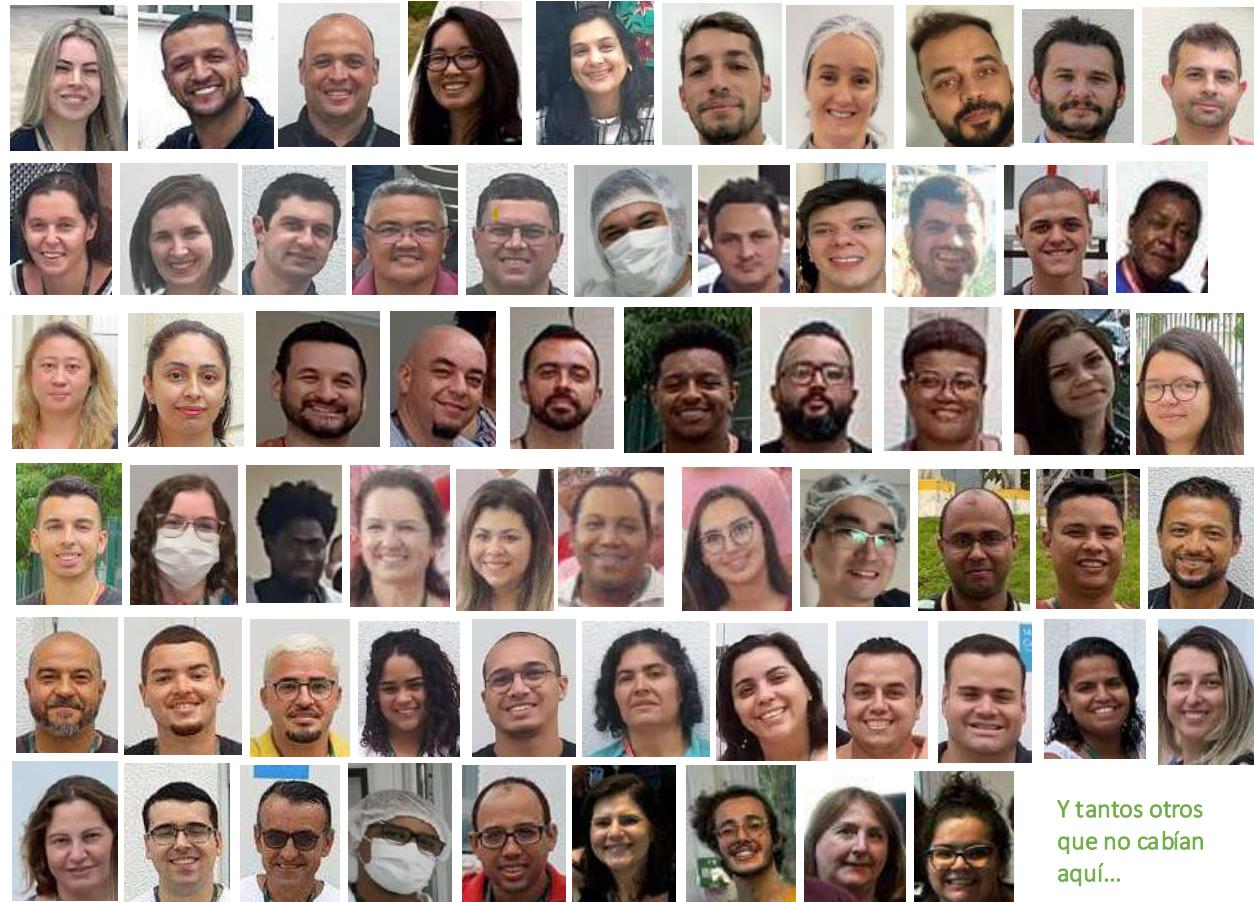
2023: 47.000 mL

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)