

**CENTRO DE DESARROLLO
TECNOLÓGICO DE
PRODUCCIÓN DE VACUNAS -
BOGOTÁBIO S.A.S.
("BOGOTÁBIO")
Caso Base**

03 de marzo de 2023

Rev. 29.03.2023

Rev.21.04.2023 (Incorporación observaciones recibidas)

**15.05.2023 (Incorporación actividades Transferencia Tecnológica y
Conocimiento)**

**16.05.2023 Adicional solicitado: Anexo XVI análisis de las ofertas Sinovac
/ Life Factors-Walvax**

Tabla de contenido

Glosario.....	6
1 Introducción.....	13
2 Objetivos	16
2.1 Objetivos Específicos	16
3 Metodología.....	16
3.1 Fuentes de datos.....	17
3.2 Datos de partida	19
3.3 Premisas del caso base	21
4 Caso Base.....	25
4.1 Fase I	27
4.2 Fase II	40
4.3 Fase III.....	41
5 Plan Masa	47
5.1 Controles ambientales.....	49
5.2 Ingeniería.....	50
5.3 Laboratorio de control de calidad.....	52
5.4 Áreas de producción	53
5.5 Seguridad, higiene, medio ambiente y sostenibilidad (EH&SS)	53
5.6 Esquemas	53
5.7 Cronograma	54
6 Costos de inversión y Operación	58
6.1 Costos de Inversión	59
6.2 Costo de Operación	61
7 Riesgos.....	81
7.1 Equipamiento aséptico o con tecnología de llenado estéril	81
7.2 Insumos.....	82
7.3 Eventos de contaminación. Costos asociados	82
7.4 COVID	83
8 Transferencia tecnológica y de conocimiento	83
9 Anexo I: tecnología de vacunas	89
10 Anexo II: modelos de diseño	93
10.1 Modelo lineal	93
10.2 Apilado	94
10.3 Modelo “sala de baile”	94
11 Anexo III: sistemas modulares.....	96
12 Anexo IV: equipamiento de llenado y acabado	102

13	Anexo V: sistemas de un solo uso	116
14	Anexo VI: consideraciones de diseño	119
15	Anexo VII: salas blancas	125
16	Anexo VIII: producción y equipos	131
17	Anexo IX: vestuario	143
18	Anexo X: normativa	145
19	Anexo XI: calidad	150
19.1	Calidad en la industria farmacéutica	150
19.2	Calidad en las vacunas	152
20	Anexo XII: plan de espacios.....	156
21	Anexo XIII: demanda.....	156
22	Anexo XIV: Descripción de puestos y requerimientos	158
23	Anexo XV: Precios medios (USD por dosis)	183
24	Anexo XVI: Análisis Ofertas presentadas en el proceso de vinculación del socio estratégico	186

Índice de Tablas

Tabla 1: Estrategia de producción según productor, tipo de proceso y regiones.	15
Tabla 2: Criterios de clasificación y puntuación según proceso de vinculación del socio estratégico en marcha.....	19
Tabla 3: Plan de m2 útiles para el Centro BogotáBio por niveles de grado de sala blanca.....	28
Tabla 4: Rendimiento según turnos de trabajo para los nuevos escenarios.....	30
Tabla 5: Recursos Humanos para la fase preoperativa	38
Tabla 6: Recursos humanos para la fase I.....	39
Tabla 7: Recursos Humanos Fase II para cada uno de los escenarios considerados	40
Tabla 8: Comparación vacunas Moderna / BionTech-Pfizer.	43
Tabla 9: Insumos estimados para vacuna influenza.....	45
Tabla 10: Recursos humanos de la fase III.	46
Tabla 11: Regla general para la distribución de superficies en un edificio de producción de medicamentos.	50
Tabla 12: Cronograma para la creación del nuevo centro de producción de vacunas mediante sistema tradicional.....	55
Tabla 13: Diferencias en la creación de un centro de vacunas tradicional o modular.	56
Tabla 14: Cronograma para la creación de un nuevo centro de producción de vacunas ARNm mediante sistema modular y tecnología de uso único.....	56
Tabla 15; Cronograma de desarrollo del proyecto BogotáBio	57
Tabla 16: Matriz de clases de estimación de costos según AACE.	59

Tabla 17: Costos/m2 según el grado de la sala blanca a incorporar en el centro BogotáBio.....	61
Tabla 18: Asignaciones básicas mensuales aplicables a 1 de enero de 2022. En COP.	64
Tabla 19: Actualización de las asignaciones básicas mensuales a 2023. En COP. ..	65
Tabla 20: Asignaciones básicas ATENEA. 2022. En moneda COP.	66
Tabla 21: Asignaciones básicas ATENEA. Actualizado a 2023 (+7.2% sobre 2022).	66
Tabla 22: Comparación salarial de la posición de Gerencia General según tamaño de empresa. Industria farmacéutica. Salario mensual en COP.	67
Tabla 23: Recurso Humano y costo salarial previsto para el escenario 1 (demanda inicial del producto 3 del grupo 2, caso base de 21.1 millones de dosis)	70
Tabla 24: Comparación de recurso humano, por fases para cada escenario: escenario 1 = P3 y escenario 2 = ajustada.....	72
Tabla 25: Costos del recurso humano comparado según escenarios por fases.	74
Tabla 26: Costo OPEX por fases según escenarios.	78
Tabla 27: Costos asociados con eventos de contaminación en salsa blancas.....	82
Tabla 28: Plataformas tecnológicas de vacunas COVID.	89
Tabla 29: Sistemas modulares de la compañía ABN cleanroom thecnology listo para embarque.....	101
Tabla 30: Tipo de grado de sala blanca según tipo de equipo de F&F.....	109
Tabla 31: Tecnologías CCIT descritas en USP <1207>.....	113
Tabla 32: Tabla de comparación de características a considerar según técnicas. .	114
Tabla 33: Estándar según US FED STD 209E Clasificación de salas blancas.....	125
Tabla 34: Anexo BPM Normas de la Comunidad Europea sobre salas blancas	125
Tabla 35: Ejemplos de operaciones para preparaciones asépticas.	127
Tabla 36: Comparación de las pruebas de control de calidad de los productos finales según normativa para vacunas de vector viral.....	154
Tabla 37: Precios medios \$USA por dosis según mecanismo de adquisición; 2019 – 2021.....	183

Índice ilustraciones

Ilustración 1: Fase de desarrollo del proyecto BogotáBio según la producción de una vacuna.	26
Ilustración 2: Línea combinada de viales y jeringas, velocidad de producción hasta 12.000uph.....	30
Ilustración 3: Sistema de inspección automática.....	32
Ilustración 4: Puntos clave del control de calidad de las vacunas COVID-19 desarrolladas por diferentes plataformas.	33
Ilustración 5: Organigrama Centro BogotáBio.....	38
Ilustración 6: Procesos de producción según tipo de vacuna.....	41

Ilustración 7: Principales exportadores de artículos necesarios para la producción, distribución y administración de vacunas.	92
Ilustración 8 : Ejemplo de diseño de planta lineal – tren.....	93
Ilustración 9 Ejemplo de diseño de planta tipo apilada.....	94
Ilustración 10: Ejemplo de diseño de planta tipo salón de baile	95
Ilustración 11: Centro de producción de vacunas ARNm en África por Biontech. ...	96
Ilustración 12: Configuración modular adaptable	97
Ilustración 13: Ejemplo de envoltorio con módulos de salas blancas	99
Ilustración 14: Etapas del proceso de llenado y acabado aséptico	102
Ilustración 15: Esquema básico de los elementos de un sistema F&F.....	103
Ilustración 16: Diagrama de flujo ejemplo de F&F con viales.	104
Ilustración 17: Ejemplo de sistema de F&F con liofilizador de alto volumen	108
Ilustración 18: Sistema automático de inspección visual con sistemas de prueba de integridad del cierre de contenedores.....	115
Ilustración 19: Ejemplo de máquinas de embalaje automático.....	116
Ilustración 20: Producción tipo de vacunas con adenovirus, con SUS.	132
Ilustración 21: Diagrama de flujo de producción de vacunas COVID 19 con adenovirus.....	133
Ilustración 22: Procesos de fabricación de vacunas contra la gripe.....	140
Ilustración 23: Proceso de fabricación de vacuna neumocócica.	141
Ilustración 24; Guía de las actividades de manufactura (1) para uso humano del Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica (PIC/S).....	148

Glosario

API (active pharmaceutical ingredient): el principio activo farmacéutico es el componente de un medicamento de venta libre o con receta que produce los efectos deseados sobre la salud.

Adyuvante: sustancia química o biológica que aumenta la respuesta, en el caso de vacunas, la incrementa la respuesta inmune.

Agua para inyectables (WFI, Water For Injection): es el agua utilizada como disolvente en la fabricación de productos inyectables. Según la USP 645 o bien la Farmacopea Europea, es el agua que tiene unos niveles de conductividad, TOC, endotoxinas, nitratos, microbiología, aluminio y metales pesados por debajo de unos niveles establecidos. Obliga a que la calibración o medida de su conductividad deba de efectuarse sin contacto con el medio ambiente, ya que el propio CO₂ atmosférico u otros posibles contaminantes presentes en el aire, pueden llegar a contaminarla. Se prohíbe el uso de los métodos de corrección de la temperatura. El método correspondiente a la USP 645, consiste en tres etapas de diferentes medidas. Si las tres etapas fallan, el agua no cumple con la citada norma USP 645. Las directivas permiten a las empresas utilizar agua caliente o fría mediante tecnologías de destilación o de membrana.

Antígeno: sustancia que al introducirse en un organismo induce en este una respuesta inmunitaria.

Bandeja Nest: bandejas o contenedores de suministro estéril múltiple de jeringas o viales predistribuidas.

Biológicos (Biologics): Los productos biológicos son moléculas grandes y complejas. Estos productos pueden producirse mediante biotecnología en un sistema vivo, como un microorganismo, una célula vegetal o una célula animal. A menudo son más difíciles de caracterizar que los fármacos de molécula pequeña. Hay muchos tipos de productos biológicos incluidas proteínas terapéuticas, anticuerpos monoclonales y vacunas (como las de influenza y el tétanos).

Los productos biológicos pueden estar compuestos por entidades vivas como células y tejidos o azúcares, proteínas, ácidos nucleicos o una combinación de estas sustancias. Los productos biológicos se aíslan de diversas fuentes naturales (humanas, animales o microorganismos) y pueden producirse mediante métodos biotecnológicos y otras tecnologías de vanguardia. Los productos biológicos incluyen vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alérgenos, células somáticas, terapia génica, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes.

BogotáBio: *sociedad pública, que se denominará Centro de Desarrollo Tecnológico de Producción de Vacunas – BogotáBio S.A.S. (en adelante BogotáBio), como una sociedad entre entidades públicas, con patrimonio propio y autonomía administrativa, financiera y presupuestal, con domicilio en la ciudad de Bogotá y vinculada a la Secretaría Distrital de Salud, la cual estará sometida al régimen previsto para las empresas industriales y comerciales del Estado en los términos previstos en el parágrafo del artículo 38 de la Ley 489 de 1998, mientras el noventa por ciento (90%) o más de su capital sea público. Lo anterior, sin perjuicio de que dicha sociedad pueda adelantar procesos de capitalización y transformarse en una entidad de naturaleza mixta, de conformidad con lo previsto en los artículos 3 y 4 del Decreto Ley 393 de 1991.*

BSL (Biosafety Level): entendemos por nivel de seguridad, las condiciones bajo las cuales los agentes biológicos pueden comúnmente manipularse de forma segura.

Contenedor (Container, Cartridge): Se trata de un envase primario que suele utilizarse con plumas inyectoras u otros sistemas de autoinyección. Al igual que las jeringuillas, los cartuchos pueden venir precargados.

CDMO (Contract Developing and Manufacturing Organizations): son empresas que ponen a disposición de terceros sus capacidades para desarrollar proyectos y producir medicamentos para otras compañías farmacéuticas.

Control de calidad: aplicación desde dos vertientes:

- El control de calidad (Quality Control, QC). Según la ISO 9001, se define como una parte de la gestión de la calidad centrada en el cumplimiento de los requisitos de calidad.
- El Aseguramiento de la calidad (Quality Assurance, QA). Según la ISO 9001, se define como una parte de la gestión de la calidad centrada en proporcionar confianza en el cumplimiento de los requisitos de calidad. Debe estar diseñado para cumplir con los requisitos de cGMP y las normas ISO 9001:2015, ISO 14001:2015 e ISO 45001: 2015 para garantizar que todos los productos se produzcan y controlen de manera constante según los más altos estándares nacionales e internacionales actualizados.

Despirogenado: esterilización por calor seco es un proceso que tiene como función la reducción del nivel de pirógenos mediante el uso de aire caliente en un rango de temperatura que va desde los 160 °C a los 400 °C. La temperatura empleada depende de la duración del proceso. Para este proceso se puede utilizar la gravedad o el calor convectivo mecánico. El primero emplea la interacción natural entre el aire y diferentes temperaturas, mientras que el segundo produce un flujo concreto de aire con ayuda de un ventilador. El despirogenado se utiliza especialmente en la esterilización de viales para llenado aséptico. Las dos técnicas principales de despirogenado son por lotes y dinámica. La producción por lotes se suele hacer en hornos estáticos en los que el producto se coloca en cajas metálicas y se expone a altas temperaturas. La dinámica emplea un túnel de despirogenado en el que se transportan los productos por una banda continua a través de diferentes zonas de calefacción del túnel.

Downstream: fase siguiente a etapa de upstream para alcanzar un agente biológico estable, seguro y eficaz. Lo integran tres procesos: purificación, formulación y almacenamiento del agente.

Estéril (Sterile): Los medicamentos compuestos estériles están destinados a ser utilizados como inyecciones, infusiones o aplicaciones oculares. Los medicamentos no estériles incluyen la producción de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas, polvos, supositorios, capsulas y tabletas.

EPI: Equipo de protección individual o Personal Protective Equipment – PPE: vestimenta adecuada para proteger a las personas y prevenir la contaminación cruzada en las salas blancas. Ver [anexo IX](#).

Buenas prácticas de manufactura (BPM), GMP (Good manufacturing practices) en inglés: las buenas prácticas de manufactura son normas y directrices que garantizan que los productos se van a fabricar con una calidad apropiada y en unas condiciones concretas que den seguridad al producto elaborado. Desarrolladas por la Food and Drug Administration (FDA). La FDA establece directrices para proporcionar los requisitos que un fabricante debe cumplir para garantizar que sus productos son de alta calidad constante, de lote a lote, para su uso previsto. El objetivo principal es evitar cualquier daño al usuario final. En Colombia¹:

¹ <https://www.invima.gov.co/es/web/guest/medicamentos-y-productos-biologicos>

Normativa BPM generales:

- Decreto 335 de 2022 "Por el cual se establece el procedimiento para la obtención de los certificados de cumplimiento de las buenas prácticas de elaboración, laboratorio y manufactura ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA"
- Lineamientos y Guías de BPx en el marco del Decreto 335 de 2022
- Decreto 677 de 1995 - "Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia"
- Resolución 3183 de 1995 - "Por la cual se adopta el manual de buenas prácticas de manufactura"

Normas BPM Medicamentos Biológicos

- Resolución 5402 de 2015 - "Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos"
- Decreto 1782 de 2014 - "Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

Normas BPL

- Resolución 4620 de 2016 - "Por la cual se concede un plazo para la obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y se dictan otras disposiciones"
- Resolución 4058 de 2014 - "Por la cual se modifica la Resolución número 3619 de 2013 modificada por la Resolución número 719 de 2014"
- Resolución 719 de 2014 - "Por la cual se modifica la Resolución número 3619 de 2013"
- Resolución 3619 de 2013 - "Por la cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones"

cGMP (current Good manufacturing practice): Los sistemas de gestión de la calidad para productos regulados por la FDA, como alimentos, medicamentos, productos biológicos y productos sanitarios, se conocen generalmente como buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP).

Fabricación en campaña: producción secuencial de series de lotes del mismo producto en un periodo de tiempo dado, seguido de un estricto cumplimiento de las medidas de control de calidad aceptadas, antes de pasar a otro producto. Los productos no se procesan al mismo tiempo, pero pueden procesarse en el mismo equipo.

Fill & Finish: en la industria farmacéutica es el proceso de llenado y acabado de viales del fármaco, como puede ser la vacuna.

HVAC: sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado de una infraestructura.

Instalación multiproducto: instalación que produce, ya sea de forma concurrente o en campaña, diferentes medicamentos biológicos o productos y en la que el/los equipo (s) puede(n) o no, estar dedicados a sustancias específicas o productos.

Jeringa (Syringe): Dispositivo utilizado para inyectar fármacos en el organismo o extraer líquidos del mismo. Suele consistir en un tubo hueco dotado de un sistema de bombeo con un pistón para aspirar y expulsar líquido. En el extremo de la jeringuilla se coloca una aguja para penetrar en los tejidos corporales.

Materiales de Partida: según anexo I Directiva 2001/83/CE son todos los materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo. En el caso de los medicamentos biológicos, se entenderá por materiales de partida toda sustancia de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).

MAL (Material airlock): son cámaras de transferencia de materiales para comunicar zonas de operaciones de alto riesgo donde se llevan a cabo por ejemplo tareas de preparación y llenado de medicamentos peligrosos y estériles.

PAL (Personal airlock): en farmacia, son las esclusas de personal; poseen grados escalonados D, C y B.

Parenteral (Parenteral): Se trata de un método de administración de fármacos por vía no oral. La mayoría de los fármacos parenterales se inyectan en el organismo por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa.

QC & QA: Quality control (QC), Control de calidad & Quality assurance (QA) Aseguramiento de la calidad o garantía de la calidad: QC se usa para verificar la calidad del producto. QA son procesos de gestión de calidad.

RABS (Reduced access barrier system): en las operaciones asépticas, define los sistemas que permiten que las puertas de la barrera se puedan abrir para la(s) intervención(es) del operador, en etapas definidas de evaluación de riesgos.

Los open RABS o abiertos incluyen un sistema de control de aire que se comparte con el flujo descendente del techo de la sala limpia, con un desbordamiento de aire al entorno circundante. Este caudal se dirige a un nivel por debajo de las pantallas de barrera de guantes físicos y por debajo de los puntos de operación crítica; normalmente 300 mm por debajo y lejos del punto de llenado.

Sala Blanca (Cleanroom): Una sala diseñada y mantenida para evitar que partículas y microorganismos contaminen los productos farmacéuticos.

Simulación de procesos asépticos (APS, Aseptic Process Simulation, antes Media Fill): es determinante para liberar una zona de envasado estéril. Es una de las validaciones más importantes en la fabricación de productos estériles. Las EU GMP requieren que la simulación de procesos asépticos reproduzca la fabricación en rutina lo más exactamente posible. En el nuevo anexo 1 de las EU GMP se esclarece y detalla cómo implementar la estrategia para la validación de los procesos estériles. Habrá "actividades adicionales previas" a la simulación de procesos asépticos, que ya no se podrán realizar. El requisito de simulación es realizarlo en las peores condiciones posibles. Un ejemplo: Replicar el tiempo máximo entre la esterilización de un equipo y su uso. En este caso no será válido realizar un "Sterilization in Place, SIP", del liofilizador antes del APS, si en rutina lo realizamos cada 7 días.

Upstream: es el proceso de transformación de materias primas en material utilizable de alta calidad para bioprocesos. Se corresponde con el proceso específico de crecimiento celular, variable según el tipo de vacuna, y la producción del antígeno; puede durar varios días o semanas.

Vacuna (Vaccine): Una vacuna es un preparado biológico que proporciona inmunidad activa adquirida frente a una enfermedad infecciosa concreta. Una vacuna suele contener un agente que se asemeja a un microorganismo causante de la

enfermedad y a menudo se elabora a partir de formas debilitadas o muertas del microbio, sus toxinas, una de sus proteínas de superficie o el ADN o ARN que las produce.

Vial (Vial): pequeño recipiente o frasco de vidrio o plástico que almacena medicamentos en forma de líquidos, polvos o cápsulas. También pueden utilizarse como recipientes para muestras científicas, por ejemplo, en dispositivos automuestreadores de cromatografía analítica.

Glosario del apartado de inversión

Estudios previos. Incluye la realización de los estudios y proyectos preliminares para la solicitud de oferta a proveedores. Estudios preoperativos: estudio topográfico, social y ambiental, básico de ingeniería y arquitectura. Otros estudios previos para la licitación.

Construcción. Comprende los trabajos y actividades destinadas a edificar la planta de vacunas (proyecto, infraestructura e instalaciones). Incluye:

- **Diseño definitivo de ingeniería y arquitectura:** Realización del proyecto definitivo de ejecución, incluyendo la ingeniería de detalle (plano de instalación) así como las autorizaciones y licencias de la planta.
- **Ingeniería:** Instalaciones que se aplican en la construcción, incluyendo el equipamiento fijo de obra: instalaciones de gases, instalaciones electromecánicas, climatización (HVAC), Instalaciones hidrosanitarias (red hídrica y sistemas de tratamiento de agua), voz y datos, salas blancas, ...

Puesta en servicio y validación: Su objetivo es inspeccionar, documentar y verificar que el progreso de un proyecto se ajusta a los requisitos y especificaciones del propietario del proyecto. La puesta en marcha ofrece la oportunidad de corregir proactivamente cualquier descuido en el proyecto, evitando así costosas modificaciones posteriores. Incluye pruebas de estrés a las instalaciones. Incluye Cualificación de la Instalación IQ y *Cualificación de la operación* OQ.

IQ/OQ: proceso estandarizado de eficiencia demostrada que aborda todos los aspectos fundamentales de la instalación y la funcionalidad de la máquina.

- ***IQ. Cualificación de la Instalación.*** Es el proceso a través del cual los fabricantes del dispositivo médico validan y documentan que el equipo y las máquinas se han recibido e instalado de acuerdo con los requisitos especificados en la cualificación del diseño. En este proceso también se comprueba que el entorno de trabajo es apropiado. La asistencia para la cualificación de la instalación:
 - Instalación
 - Documentación, incl. piezas de repuesto
 - Requisitos de verificación del entorno
 - Comprobaciones de seguridad
- ***OQ. Cualificación de la operación:*** se centra en el **funcionamiento correcto de las máquinas en el entorno seleccionado**. La prueba evalúa el funcionamiento correcto del equipo con todas las configuraciones específicas del cliente de acuerdo con las especificaciones. Para realizar esta cualificación se precisa, al menos, del personal del área de calidad (desarrollo de protocolos y validación del proceso), Mantenimiento e Ingeniería. La asistencia para la cualificación del funcionamiento de los equipos incluye:

- Comprobación completa del sistema.
- Pruebas funcionales.
- Realización de Test y pruebas de funcionamiento.

AIU (Administración, Imprevistos, Utilidad): Por la naturaleza del proyecto, el costo de administración es inferior al tratarse de un “llave en mano” en el que el diseño definitivo y los estudios correspondientes son asumidos por el adjudicatario del contrato de construcción, a la vez que el socio tecnológico tiene un contrato de asistencia técnica. Sin embargo, el apartado de imprevistos, que incluye las contingencias correspondientes a los montos para cubrir no conformidades en el área de Cualificación de la Instalación (IQ) y cualificación del funcionamiento (OQ), puede resultar más elevado que en otros tipos de construcción.

Equipamiento: equipos y mobiliario no incluido como parte de la obra. En esta partida están considerando los elementos inventariables y tecnologías necesarias acorde con el portafolio definido, según el cronograma base y el plan de espacios. Incluye las máquinas y aparatos para producir, formular, llenar, envasar, empaquetar o etiquetar las vacunas, así como los biorreactores, esterilizadores, equipos de laboratorio (cromatógrafo, refrigeradores, ...).

Glosario del apartado de Operación

Insumos: concepto formado por la materia prima y los consumibles:

Materia prima: Ingredientes o componentes de la vacuna.

Consumibles: Productos cuyo ciclo de vida termina en el momento de su uso, su caducidad, o en el momento en que sea vulnerada la esterilidad al abrir el envase, se use o no el producto (por ejemplo, bolsas para biorreactores, viales, ...).

Vestuario y prendas de protección: Uniformes o prendas de vestir que utiliza el personal durante su jornada laboral (por ejemplo, batas), vestimenta de un solo uso (por ejemplo, calzas) y equipos de protección individual del trabajador o del público (por ejemplo, mascarillas, pantallas de protección).

Operación de producción: Actividades adicionales asociadas a la gestión de los recursos o talento humano (por ejemplo, cobertura de ausentismo, prevención de riesgos laborales, formación y capacitación, ...).

Recursos humanos o talento humano: Conjunto o planilla de empleados, trabajadores o personas físicas que desempeñan su labor, en la planta de producción.

Servicios Públicos: Conjunto de actividades esenciales de las administraciones públicas que agrupa a todas las organizaciones, actividades y funciones que tienen por objeto prestaciones de bienes y servicios en beneficio de los ciudadanos por ejemplo (electricidad, gas natural, agua ...).

Gestión de residuos: Procesos y procedimientos que se llevan a cabo para la recogida, transporte y tratamiento de los desechos que se producen en la planta incluyen los urbanos y asimilables y los biopeligrosos.

Servicio de vigilancia y seguridad: Actividades que se llevan a cabo con el objeto de proteger el conjunto de bienes e inmuebles, mercancías, productos, ocupantes de una planta.

Mantenimiento: Actividades destinadas a la conservación en óptimas condiciones de la infraestructura, las instalaciones y los equipos de la planta y alargar su vida útil.

Lavandería, limpieza y fumigación: Actividades destinadas a la higienización de la ropa (lavandería), la higienización de la infraestructura (limpieza), y el tratamiento para la prevención, el control y la eliminación de plagas que afectan a los edificios (por ejemplo, la desratización, desinsectación...).

Otros gastos: Otros conceptos de la producción, no incluidos en los anteriores, que generan un desembolso económico (por ejemplo, material de oficina, telefonía...).

1 Introducción

La Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología – ATENEA (en adelante “ATENEA” o el “Cliente”) abrió el proceso de selección N°. ATENEA-RE-DP-001-2022, con el objeto de contratar una consultoría especializada para la estructuración legal, empresarial y financiera del proyecto de ciencia, tecnología e innovación “Centro de Desarrollo Tecnológico para la Producción e Investigación de biológicos en Bogotá”, en adelante CDT-PIB.

Mediante Resolución N°. 49 de 2022 del 30 de junio de 2022, ATENEA adjudicó el contrato de dicha consultoría a la UT PROFIT – DURÁN & OSORIO, en adelante la UT. Una vez realizada la revisión del estado de ejecución del mencionado contrato, se identificó que tanto su objeto como las obligaciones de las partes se han venido cumpliendo, de acuerdo con los términos pactados.

En el marco del citado contrato que se encuentra en ejecución, se ha visto necesario ampliar su alcance, para llevar a cabo los aspectos de estructuración técnica que no fueron contemplados inicialmente como productos de la UT.

Los entregables que forman parte del otrosí para el Grupo 2 son los siguientes:

<i>Productos</i>	<i>Duración*</i>
<u>15 Plan de trabajo y cronograma</u>	<u>14</u>
<u>16 Informe de estimación preliminar del costo de inversión para el CDTPIB</u>	<u>14</u>
<u>17 Diseño conceptual de la planta de producción de biológicos para el CDT compuesto por el plan maestro, plan masa, plan de equipamiento, determinación de los recursos humanos, costos de inversión y cronograma de obra, costos y gastos de operación, informe de matriz de riesgos e informe de transferencia de tecnología</u>	<u>21</u>

* Semanas.

En este contexto, y en cumplimiento de los plazos indicados en el otrosí, se elabora el presente entregable correspondiente al producto 17 “**Diseño conceptual de la planta de producción de biológicos para el CDT compuesto por el plan maestro, plan masa, plan de equipamiento, determinación de los recursos humanos, costos de inversión y costos y gastos de operación, informe de matriz de riesgos**”.

Hay que indicar que, en el desarrollo del contrato, **se ha requerido la necesidad de avanzar el informe de transferencia, para poder cumplir con los requisitos oportunos para la preparación de la documentación requerida para el Proceso de selección del socio estratégico y la realización del proceso de vinculación de BogotáBio con las compañías que mostraron su interés en la participación de este proyecto (ver [anexo XVI](#))**.

La producción de vacunas supone la definición de una serie de complejas etapas, desde la inversión inicial en I+D (no considerada en este proyecto), la selección de proveedores de materias primas clave, el establecimiento de procesos de fabricación²

² Para cuestiones relacionadas con los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (Acuerdo sobre los ADPIC) y COVID-19, véase (OMC, 2020[15]).

y controles de calidad, hasta la obtención de envases primarios y secundarios, entre otros.

Cada vacuna tiene componentes activos específicos (antígeno) que generan respuestas inmunitarias diferentes. Algunas contienen una forma o un componente inactivado del organismo causante de la enfermedad; en el caso de algunas de las nuevas vacunas COVID-19, permite la producción intercelular del antígeno, sin olvidar que contienen muchos más ingredientes. Como se puede deducir, **todo esto determinará el proceso de fabricación y el tipo de instalación de producción que es necesario.**

La mayoría de las empresas farmacéuticas, recurren a otras empresas totalmente independientes mediante contrato, para determinadas etapas de su producción de vacunas, con el fin de alcanzar el reto de ampliar la producción para satisfacer una demanda mayor. En el caso de la vacuna COVID-19, hasta donde hemos podido conocer, los dos únicos desarrolladores de vacunas que adoptaron exclusivamente la producción de extremo a extremo son Sinopharm y Sputnik V. La primera fue desarrollada por el Grupo Farmacéutico Nacional de China y la segunda por el Instituto de Investigación Gamaleya de Epidemiología y Microbiología, un instituto de investigación médica del Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa³.

Mediante el estudio de la naturaleza de los desarrolladores principales y el tipo de gobernanza utilizado en esa cadena⁴, se observa cómo se pueden emplear diferentes estrategias de producción que afecta a la cadena de valor:

- Respecto a la naturaleza de los desarrolladores: bien dirigida por la empresa o instituto líder, que obtiene su poder de su tecnología en el desarrollo de vacunas, o bien por un proveedor, por ejemplo, de materia prima, cuyo poder en la cadena de valor se deriva de su destreza en la producción.
- Sobre la gobernanza: bien se controla verticalmente dentro de un conjunto de relaciones internalizadas o está organizada como una red, dirigida por un actor clave con una amplia gama de socios CDMO, que llevan a cabo diferentes actividades.

Como ejemplo reciente de la estrategia industrial de vacunas, la mayoría de las vacunas COVID-19, a saber, Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Janssen, Novavax y CureVac, están organizadas como redes de socios, dirigidas por los principales desarrolladores de vacunas. La otra opción mencionada se verifica en Sinopharm y Sputnik que actúan como multinacionales integradas verticalmente. En contraste, Serum Institute of India, surgió como proveedor de otros desarrolladores de vacunas.

Sin embargo, las vacunas basadas en plataformas tecnológicas más tradicionales, como el vector vírico, las subunidades proteicas y el virus inactivado, se enfrentan a menos retos a la hora de conseguir socios externos en distintas ubicaciones geográficas. En la siguiente tabla se muestra cómo organizan los distintos desarrolladores de vacunas, sus cadenas de producción, se consideran los tipos de contratos y las ubicaciones geográficas donde se realizan:

³ Pananond, Pavida; Cuervo-Cazurra, Alvaro (2022): Vaccine global value chains and regional production capacity in Asia and the Pacific, ARTNeT Working Paper Series, No. 217, Asia-Pacific Research and Training Network on Trade (ARTNeT), Bangkok

⁴ Pananond, P., G. Gereffi and T. Pedersen (2020). An integrative typology of global strategy and global value chains: The management and organization of cross-border activities. Global Strategy Journal, 10(3): 421-443.

Tabla 1: Estrategia de producción según productor, tipo de proceso y regiones.

Desarrollador de vacuna	Proceso	África	Asia y Pacifico	Europa	Medio Este	América del Norte	América del Sur	Desconocido
Pfizer Biontech	Total	3	2	20		4	1	
	Fill & Finish	1	1	11			1	
	Suministro de excipiente			4		2		
	Fármaco			4		1		
	De extremo a extremo	2	1	1		1		
AstraZeneca	Total		9	11		4	3	
	Fill & Finish		3	5		3		
	Fármaco		1	4		1	1	
	De extremo a extremo		4	1				
	Fill & Finish / Extremo a extremo		1				2	
Moderna	Suministro de excipiente							
	Total		3	6		8		
	Fill & Finish		1	2		4		
	Fármaco			3		3		
	Suministro de excipiente		1	1		1		
Novavax	De extremo a extremo							
	Total		3	8		4		1
	Fill & Finish			4		2		
	De extremo a extremo		3			1		
	Fármaco			2		1		
Sinopharm (Beijing)	Adyuvante							1
	Suministro de excipiente			1				
	Fill & Finish / Extremo a extremo							
	Total	1	8	1	1		1	
	Fill & Finish	1	7		1			
Sinovac	Fill & Finish / Extremo a extremo			1			1	
	De extremo a extremo		1					
	Total	1	4		3		2	
	Fill & Finish	1	3				2	
	Fill & Finish / Extremo a extremo				3			
Bharat Biotech	De extremo a extremo		1					
	Total		7			2		
	De extremo a extremo		3			1		
	Fármaco		3					
	Fill & Finish		1			1		
Total		5	36	46	4	22	7	1

Fuente: Pananond, Pavida; Cuervo-Cazurra, Alvaro (2022) : Vaccine global value chains and regional production capacity in Asia and the Pacific, ARTNeT Working Paper Series, No. 217, Asia-Pacific Research and Training Network on Trade (ARTNeT), Bangkok.

2 Objetivos

Elaborar los requisitos técnicos y económicos como caso base para el desarrollo del CENTRO DE DESARROLLO TECNOLÓGICO DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS – BOGOTÁBIO S.A.S. (“BOGOTÁBIO”) cumpliendo con los requisitos aprobados y validados por Atenea y la Secretaria del Distrito de Bogotá.

2.1 Objetivos Específicos

- Elaborar un Plan Maestro de espacios de la planta para la producción de tres vacunas y el cronograma base, según el portafolio definido en el proceso de vinculación de Socio Estratégico iniciado el 20 de diciembre de 2023.
- Identificación de los niveles de bioseguridad que se deben cumplir en cada etapa y tipo de producción, las exigencias regulatorias de las agencias gubernamentales y de la OPS, así como las características y restricciones del sitio de fabricación para este tipo de centro.
- Desarrollar, según los resultados del Plan Maestro, un proyecto arquitectónico Masa, que represente los criterios base de implantación en el predio disponible, volumetrías y relaciones funcionales necesarias para la planta de producción de vacunas.
- Indicar la ingeniería conceptual de la planta de tal forma que se integre la información generada en el Plan Maestro y se establezcan las soluciones para satisfacerlos.
- Indicar el equipamiento y tecnologías necesarias acorde con el portafolio definido, según el cronograma base y el plan de espacios.
- Proponer los recursos humanos y su capacitación requerida para una adecuada puesta en marcha de la planta anteriormente definida.
- Señalar los costos de operación, mantenimiento, y mano de obra de la planta biotecnológica.

3 Metodología

Construir un centro de producción de vacunas completamente nuevo es un planteamiento atractivo, al no estar limitado a la existencia de un modelo predefinido de producción. Sin embargo, puede acarrear una serie de dificultades, si no se desarrolla con una visión de conjunto. La consideración de las necesidades actuales y futuras son claves para la definición de cada una de las áreas del centro, su diseño y su infraestructura.

Este segundo y último producto, de la estructuración técnica del centro de vacunas de BogotáBio, se utiliza toda la información disponible, que la UT Duran-Orsorio & Profit, trabajó con Atenea y la Secretaria de Salud del Distrito de Bogotá. La misma dio como resultado, el inicio del proceso de vinculación del socio estratégico el 19 de diciembre del 2022. Este proceso culminará con la presentación de ofertas el 16 de marzo del 2023, después de diversas ampliaciones del plazo inicial, por las diversas peticiones de las empresas de la lista corta seleccionadas y que participan en dicho proceso. Tras la calificación y valoración de las mismas, se procederá a la selección de una de ellas. Una vez seleccionada la oferta ganadora, se iniciará un proceso de negociación, que conducirá a la formalización de los contratos que vinculen al socio estratégico en BogotáBio.

En primer lugar, durante la consultoría, se definió la demanda requerida y el tipo de vacunas a producir en el centro BogotáBio. Para ello se examinó la utilización en el país y se llegó a un acuerdo con Atenea en cuanto a las enfermedades incluidas y las dosis. **La necesidad de tener un socio estratégico que acompañe a Atenea en el desarrollo y la ejecución de la nueva planta, junto con la variabilidad de tecnologías disponibles, implicó dejar un amplio espectro de variables** en el proceso de vinculación del socio estratégico, **quedando sin resolver, el tipo de vacuna y las tecnologías deseadas.**

Por tanto, la cantidad de incertidumbres, que el proyecto tiene en este momento de desarrollo, es muy amplia. El objetivo actual es disponer, dentro del margen posible, del estudio de costos de inversión y operación, mediante el desarrollo del caso base conceptual de una planta de vacunas, acorde con una serie de premisas de partida adoptadas. Este caso base servirá de plataforma para las etapas posteriores de negociación en el proceso de vinculación del socio estratégico.

3.1 Fuentes de datos

El caso base que se describe a continuación se basa en el estudio y análisis de las siguientes fuentes de información:

Fuente primarias

- Visitas a plantas de fabricación de biológicos y entrevistas con expertos en el campo de fabricación de vacunas. Se emplea un cuestionario semiestructurado adecuado a cada circunstancia⁵.
- Consultas a proveedores de sistemas de construcción y equipamiento, incluidos salas blancas y sistemas de llenado y acabado y proveedores de insumos.
- Contraste con expertos de los escenarios diseñados como resultado de los análisis efectuados y el conocimiento acumulado tanto de fuentes primarias como secundarias
- Búsqueda de información sobre necesidades y características del personal y su costo en el mercado laboral, incluido la escala salarial en Atenea como referencia.

Fuentes secundarias

- Informes previos del diagnóstico de situación de la demanda y uso de vacunas en Bogotá a lo largo de los últimos años.
- Informes de consultoría producidos por el equipo consultor y aprobados por Atenea que sirven de base para este producto.
- Búsquedas bibliográficas sobre diseño de plantas de vacunas en diferentes motores de búsqueda con estrategias adecuadas y revisión de la bibliografía empleada en los informes examinados, utilizando palabras clave en buscadores generales (Google, GoogleScholar, The New York Times, ...) y específicos: PubMed, BioPharm, MDPI (Open Access Journals), ...

⁵ El cuestionario semiestructura es un tipo de herramienta para la recogida de datos cualitativos, en la que el investigador plantea a los informantes una serie de preguntas predeterminadas pero abiertas. La realización de la entrevista con los expertos se realiza sobre la base de preguntas abiertas, teniendo en cuenta los objetivos del estudio. Es un método eficaz para la recogida de datos cuando el investigador desea recopilar datos cualitativos y abiertos que no planteen cuestiones que puedan ser datos confidenciales, de propiedad intelectual o similar.

- Proyectos de Centros de producción de vacunas en los últimos cinco años a nivel mundial (Fiocruz en Argentina, Birmex en México, Institut Pasteur en Sengal, Biontech en Ruanda, Chile con Reithera, entre otras.)

Con la información descrita en el punto anterior, se ha elaborado el caso base que comprende:

El plan maestro: describe los espacios de la infraestructura y su dimensionamiento. Para su confección se ha tomado en consideración los siguientes aspectos:

- Normativa aplicable. ([Ver anexo X](#)).
- Los modelos básicos de diseño existentes para este tipo de centros. ([Ver anexo II](#)) sobre el análisis de las plantas de producción de fármacos biológicos de otros proyectos desarrollados a nivel mundial.
- La tecnología, requisitos e implicaciones en la implementación de salas blancas⁶. ([Ver anexo VII](#))
- La implementación de soluciones constructivas modulares; sus ventajas e inconvenientes. ([Ver anexo III](#))
- Aplicación de sistemas de calidad ([Ver anexo XI](#)).

En cuanto al equipamiento para la producción de vacunas, este varía en función del tipo de vacunas producidas, del tamaño de sus operaciones (demanda necesaria en función de la cantidad de API que se requiera) para cada una de las fases de producción que han sido propuestas en el caso base (fase I para llenado y acabado, fase II para el proceso de formulación y fase III para el proceso de producción del API).

En las tablas siguientes, se incluye una lista del equipamiento. Como en cualquier tipo de edificio, se debe diferenciar los tres niveles de equipamiento necesario:

- El equipamiento asociado a la infraestructura, incluido en la construcción. A modo de ejemplo:

Esclusas de aire. Para personal y para materiales	Sistemas autónomos para paso de materiales dinámico entre dos salas diferentes, en pared o a nivel de suelo.
Salas Blancas*	Desde grado A hasta grado D, según proceso y equipo.

*Las salas blancas pueden ser módulos y, por tanto, en ese caso no son parte de la construcción).

- Los equipos, mobiliario y sistemas que son fijos. En su mayoría dependiente de la infraestructura y/o del diseño arquitectónico.

Mostradores recepción / control / información	Zona pública y administrativa.
---	--------------------------------

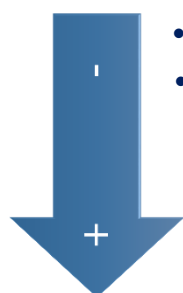
⁶ Además de la información sobre las vacunas, se muestra el resultado del estudio realizado sobre las características y requerimientos de cada una de los tipos de vacunas y sus tecnologías; sus ventajas e inconvenientes, la metodología actual de fabricación de fármacos biológicos, especialmente en este caso, su fase de llenado y acabado (los tipos de trenes de llenado y acabado y su grado de automatización, sus ventajas e inconvenientes) y las opciones de etiquetado y envasado; con especial énfasis, las necesidades de esterilidad y las opciones de salas blancas desde el punto de vista de la BPM y de bioseguridad; los modelos de control de calidad, las recomendaciones en cuanto a los flujos de materiales y personal y los medios para evitar y controlar las contaminaciones; las opciones de construcción con énfasis en la construcción modular, bien por paneles o módulos terminados

Mobiliario a medida en laboratorio	Área de control de calidad y producción.
Mobiliario administrativo y de personal	Administración, vestuarios y servicios generales.

- Los sistemas y equipamiento específico para cada una de las fases de producción. **Muchos de estos equipos, debido a las condiciones de asepsia requeridas, tienen un alto impacto en la definición de la infraestructura.**

Biorreactores y equipamiento de bioprocesado	Zona de producción upstream.
Fermentadores	Zona de producción upstream.
Filtración y ultrafiltración Cromatografía	Zona de producción downstream.
Refrigeradores	Zona de producción y almacén.

La descripción de los principales equipos requeridos para la producción de vacunas, se agruparán siguiendo las fases propuestas del caso base para el Centro BogotáBio y según los procesos de producción. Estarán ordenados inversamente al sentido de la producción, según las fases propuestas:



- Área de llenado y acabado (Fill & Finish, en inglés (F&F)).
- Área de producción:
 - Área de formulación: combinación de los componentes de la vacuna.
 - Área de Downstream: separación del antígeno.
 - Área de Upstream: generación del antígeno.

3.2 Datos de partida

En el proyecto que se desarrolla en esta consultoría, el centro BogotáBio, el portafolio requerido en la oferta de vinculación del socio tecnológico, alcanza las siguientes vacunas:

"El componente de Portafolio de Biológicos de la Oferta de Vinculación Inicial deberá contener al menos los siguientes ofrecimientos:

- (i) El ofrecimiento de una autorización para la producción por parte de BogotáBio de **una (1) vacuna contra el COVID-19** aprobada para su uso por Invima o por otra Autoridad Regulatoria Nacional.
- (ii) El ofrecimiento de una autorización para la producción por parte de BogotáBio de **al menos dos (2) de las vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunización** listadas en el Anexo 19 de este Reglamento, aprobadas para su uso por Invima o por otra Autoridad Regulatoria Nacional."

Con las siguientes tecnologías posibles y valoradas de la siguiente forma:

Tabla 2: Criterios de clasificación y puntuación según proceso de vinculación del socio estratégico en marcha.

Portafolio: Criterio de calificación	Rango de Puntaje
Vacuna COVID-19 ARN mensajero	5

Vacuna COVID-19 otras tecnologías (virus atenuado, inactivado o subunidades o proteína recombinante)	10
Vacuna del PAI entre las siguientes: Influenza, Neumococo, Polio (Inyectable), Hepatitis A, VPH, Varicela	5
Vacuna del PAI entre las siguientes: Hepatitis B, TdaP, Pentavalente, DPT, Rotavirus, SRP	3
Vacuna del PAI entre las siguientes: Fiebre Amarilla, Hib, Polio (Oral), BCG	1
Otras vacunas	1

Fuente: Documentación Proceso de vinculación de socio estratégico. UT Durán&Osorio – Profit.

La variabilidad de las tecnologías posibles de producción de las vacunas solicitadas es amplia. En el [anexo I](#), se muestran para la vacuna COVID-19, sus características, así como las ventajas y desventajas. En el mismo se discuten las experiencias con los suministros, aspectos que BogotáBio debe tener en cuenta en el proceso de aprovisionamiento de las mismas. En resumen, dado que aún no se conoce que tipo de vacunas, de las que figuran en la tabla 2 y con qué tecnología las ofrecerá el socio estratégico, **el caso base parte del establecimiento de una serie de premisas**, como consecuencia del estudio del arte de la tecnología aplicada a las plantas de producción de vacunas.

Los aspectos considerados para el establecimiento de estas premisas para el caso base, se plantean tomando los requerimientos establecidos en el proceso de vinculación del socio estratégico y sus necesidades, así como las referencias de proyectos desarrollados en otros países:

- **Fases estimadas de implantación** acorde con los contratos de transferencia de tecnología y asistencia técnica que han sido estipuladas en el proceso de vinculación.
- **Tipo de vacunas** de acuerdo a las definidas de interés en el portafolio del proceso de vinculación.
- **Niveles de bioseguridad** en función del tipo de vacunas y etapas de producción
- Patrones de flujo de trabajo.
- **Dimensiones de los locales, equipamiento** de los mismos y número de personas que trabajan dentro del área de producción.
- **Capacidad de producción de vacunas/número de dosis** que se espera producir según el cálculo de demanda establecido en el proceso de vinculación.
- **Capacidad de crecimiento de las instalaciones** acorde con las fases que se establezcan en el proceso de vinculación.
- **Servicios estándar requeridos** (fontanería, electricidad, gases de proceso, etc.).
- **Requisitos BPM como se describen en el gráfico:**



Fuente: Liberty Management Group Ltd

3.3 Premisas del caso base

Con estas variables, así como la información generada en la consultoría, el caso base **ha considerado las siguientes premisas de partida**. Con ello acotamos, muchas de las posibles variables, que no podrán ser ajustadas hasta la presentación y selección del Socio Estratégico, pero permitirán alcanzar los objetivos definidos en este producto:

- 1) **Utilización de un solo predio** de los ofrecidos por Atenea: **La Felicidad**, disponiendo de los siguientes datos del mismo:

Área del predio	24.524,59 m2
Índices para equipamientos en predios de cesión urbanística	
Índice de Ocupación, IO	0.5
Índice de Construcción, IC	1.4
Tratamiento Urbanístico	Desarrollo. Plano POT CU-5.1
AAE – Área de Actividad	Estructurante – receptora de vivienda de interés social. Plano POT CU-5.2
Frente sobre los 4 costados a vías de la MALLA VIAL INTERMEDIA	Plano POT CU-4.4.3
Plan Parcial Urbanización LA FELICIDAD, Decreto 147 de 2008 mediante el cual se adoptó el Plan Parcial LA FELICIDAD, Decreto 386 de 2015 y 271 de 2020 que lo modifican, plano CU4F191/4-16 (E.8 – UG.3) . Resolución de aprobación de Licencia de Urbanismo N° 11001-4-19-1926 del 11/06/2019. Zona de Equipamiento #8, resolución 14-1-0230 del 7/2/2014 del Plan Parcial "La Felicidad".	
Link al micrositio del Plan Parcial La Felicidad en la página web de SDP.	https://www.sdp.gov.co/gestion-territorial/planes-parciales-de-desarrollo/planes/la-felicidad
Predio destinado a Servicios Sociales del Cuidado y Servicios Básicos, Plano CU-4.3 De acuerdo con el literal a del numeral 2 del Artículo 176 del POT, Decreto 555/21 , para las condiciones de edificabilidad y volumetría se debe acudir a las normas comunes a todos los tratamientos, disponibles en el Anexo 05 "Manual de Normas	

Comunes a los Tratamientos Urbanísticos” que se adjunta, y del que haremos un extracto aplicado.	
Equipamiento	Tipo 3 (con área construida superior a 15.000 m ² , debe tramitar ante la Secretaría Distrital de Salud el Concepto de localización y Desarrollo del que trata el Parágrafo 1 del Artículo 173 del Decreto 555/21.)
Plan de mitigaciones	Impactos ambientales, urbanísticos y de movilidad
Altura permitida	Determinada en el Plano POT CU-5.4.30, en el que se verifica que al predio le corresponde tratamiento de Desarrollo y tiene contemplado Rango de Edificabilidad uno, D/Rg-1. La altura máxima será de sótano o semisótano y 3 pisos.
Volumetría según concepto emitido por la SDP con radicado 2-2022-69914: CONCEPTO PARA EQUIPAMIENTO LA FELICIDAD “CENTRO DISTRITAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PARA LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS DE USO HUMANO”, acorde con el Decreto 555/21 predio: Calle 22 D No. 72B-38	<ul style="list-style-type: none"> • Retroceso contra vías: ½ altura; altura 12.6 m = 6 m. • Altura de pisos incluyendo sótano y semisótano: 4.2 m • Área potencial construida: 34,334.43 m². • Equipamiento en salud con enfoque social y resolutivo. Mezcla de usos hasta un 20% del área construidas en otros usos.

Fuente: Elaboración propia sobre documentación recibida de ATENEA.

La situación de los predios definitiva, así como la disponibilidad en los mismos, de servicios públicos adecuados y suficientes, como alcantarillado, agua, electricidad o telecomunicaciones, no es conocida todavía. Por tanto, no se tiene conocimiento de necesidades como subestación eléctrica o plantas de tratamiento de aguas residuales para proporcionar tratamiento a los efluentes líquidos. **No hay disponible ningún estudio topográfico, geotécnico ni de impacto social y ambiental.**

- 2) La planta se diseña con la **capacidad de procesar varias líneas de producción** de vacunas, al ser un centro multiproducto.
- 3) El **portafolio de vacunas considerado** en el caso base. El mismo se expone a continuación. Hay que destacar, que se desconoce la tecnología que se empleará para cada una de estas vacunas:
 - a. **Vacuna COVID basada en virus atenuado, inactivado o subunidades o proteína o ARNm (puntuado un 50% menos). Esta última tecnología no estaba considerada en el plan de trabajo planteado para la realización de la estructuración técnica y la estimación de los costos iniciales.** Los requerimientos de utilizar virus inactivados, no son los mismos que virus atenuados o subunidad o proteica y menos aún los de ARNm.
 - b. **Vacuna Influenza del PAI.** La existencia de tres tecnologías diferentes de producción⁷, limita el desarrollo de este producto y lo

⁷ Las tres tecnologías existentes para la producción de vacunas contra la influenza aprobadas por la (FDA) son: a base de huevos, de cultivo celular, y recombinante. <https://espanol.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>.

condiciona a la vinculación final del socio estratégico. La tecnología más utilizada es la que emplea células de huevo⁸.

- c. **Vacuna Neumococo del PAI.** Existen varios tipos de vacunas y diferentes metodologías de producción, conjugada o polisacárida⁹, y al igual, que la vacuna de influenza, condicionada a la vinculación final del socio estratégico¹⁰.

Además de esta diversidad en las tecnologías de producción de vacunas, muchas de ellas contienen múltiples cepas o subunidades. Por ejemplo, las vacunas contra la gripe contienen antígenos de tres o cuatro cepas víricas diferentes, cada una de las cuales requiere una fabricación a granel por separado antes de su formulación y envasado como una única vacuna¹¹.

Adicionalmente, en el escenario del caso base que se presenta (COVID-19, Influenza y Neumococo) se ha tenido en consideración, que dos vacunas son víricas: COVID e influenza y una vacuna es bacteriana, lo que requiere de áreas independientes para la fase de producción.

- 4) Demanda estimada para el dimensionamiento en el desarrollo del **producto 3 grupo 2**:

Año	2024		
Vacuna	COVID	Influenza	Neumococo
Demanda total considerada	12.611.323,75	4.100.271,25	2.529.252,50
Año	2029		
Vacuna	COVID	Influenza	Neumococo
Demanda total considerada	13.270.008,75	4.510.126,25	2.398.528,75
Año	2034		
Vacuna	COVID	Influenza	Neumococo
Demanda total considerada	13.842.216,25	4.883.056,25	2.298.922,50

Fuente: Documentación Proceso de vinculación de socio estratégico. UT Durán&Osorio – Profit.

⁸ Cuando se usen huevos, se debe asegurar el estado de salud de todas las fuentes animales utilizadas en su producción (animales libres de patógenos específicos o animales sanos). Situaciones de gripe aviar, afecta directamente a su disponibilidad.

⁹ La producción actual de vacunas requiere el crecimiento de grandes cantidades de los 13 serotipos, y el aislamiento del polisacárido capsular que luego se acopla químicamente a una proteína, como el toxoide diftérico CRM197, en un costoso procedimiento de varios pasos. La FDA autorizó 3 vacunas conjugadas y 1 polisacárida para la protección contra la enfermedad neumocócica. Las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC) se diferencian por el número de serotipos frente a los que protegen: VNC13, VNC15 y VNC20. La vacuna antineumocócica polisacárida o PPSV23 (Pneumovax 23®) incluye preparaciones purificadas de polisacárido capsular neumocócico; contiene antígeno polisacárido de 23 tipos de bacterias neumocócicas (contiene 0,25% de fenol como conservante).

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/about-vaccine.html>

¹⁰ Desde el punto de vista de la eficacia, es preferible la conjugada, aunque sea más cara, porque produce mejor inmunidad y es adaptable a la epidemiología del entorno. Las conjugadas están muy indicadas en niños, además tienen una ventaja: son esterilizantes, es decir, evitan el estado de portador que las polisacáridas no hacen.

¹¹ Aún más complicados son productos como Synflorix (Glaxo), Prevnar (Pfizer) y Pneumovax (Merck) (vacunas antineumocócicas) que contienen 10, 15 o 23 serotipos polisacáridos diferentes, respectivamente, combinados en una sola vacuna. La fabricación de Synflorix y Prevnar es especialmente compleja, ya que implica la preparación de cada serotipo de polisacárido, la conjugación de los polisacáridos purificados con una proteína portadora y la mezcla, formulación y llenado de los polisacáridos conjugados, en una única vacuna.

En enero del 2023, se han iniciado reuniones con el Ministerio de Salud y el **Ministerio Ciencia y Tecnología** de Colombia, para ajustar a los requerimientos nacionales la necesidad de demanda y las coberturas actuales. Esto incluye cambios en las presentaciones, vacunas polivalentes y cambios en las tecnologías. En la reunión mantenida el 30 de enero de 2023, se indicó que en ningún caso está previsto para COVID -19 una demanda de 10 millones de dosis en el año 2024 (13.9 millones en el año 2034), se comenta que la demanda estimada está entre 2 – 3 millones anuales, como máximo. Valores pendientes de la formalización del contrato de BogotáBio con la Nación. Ver [anexo XIII](#).

A raíz de la entrega del **producto 3 del grupo 2**, el 3 de marzo de 2023, se solicita por parte de la UT, el ajuste de la demanda, según lo acordado entre la SDS y ATENEA mediante reunión.

La primera modificación en el cálculo de costos, se indicó para el valor de 3.0 millones de dosis de COVID. Posteriormente, tras una reunión con la UT y Globesalud, se consideró una nueva modificación en el cálculo de la demanda, estimando para COVID la misma demanda que la demanda de influenza adultos.

Estos cambios, ha provocado el desarrollo de varios escenarios y el análisis del impacto en los equipos de llenado y acabado. Al final y para la simplificación del cálculo de costos, se han seleccionado dos escenarios que son los desarrollados finalmente en el producto como caso base:

	COVID 19	Neumococo	Influenza	Total demanda
Escenario 1: demanda inicial del producto 3 del grupo 2 entregado	13,842,216	4,883,056	2,298,923	21.1 Millones de dosis
Escenario 2: demanda ajustada a 11.4 millones de dosis	4,190,364	5,416,960	1,749,829	11.4 millones de dosis

- 5) Para la construcción se propone **un sistema modular**, que asegure un fácil crecimiento futuro, adaptación a los cambios de la demanda y acorde con el desarrollo de los contratos de transferencia tecnológica y de conocimiento. (Ver [anexo III](#))
- 6) El proceso productivo se ha previsto con la utilización, en su mayoría, de **sistemas de un solo uso** (SUS). Esto tiene implicaciones en el diseño de espacios y los multiprocesos. En el [anexo V](#) se discuten las ventajas de esta tecnología.
- 7) **La presentación de las vacunas en monodosis, punto de partida del caso base.** La presentación en multidosis, requiere menos espacio de almacenaje y menor costo de producción, pero tiene el inconveniente que se pueden perder vacunas, si no se usan inmediatamente. Esta opción suele ser más útil en campañas de vacunación. También hay que considerar que alguna de las vacunas que serán ofrecidas por el socio estratégico, no permiten la producción en multidosis.
- 8) La consideración del centro BogotáBio de producción multiproducto, implica, que si bien, todos los productos de origen microbiológico no deben elaborarse, ni rellenarse, en zonas utilizadas para la elaboración de otros

medicamentos, **en el caso de las vacunas de organismos muertos o de extractos bacterianos podrán envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles**¹². Esta premisa ha sido clave para el diseño del área del F&F del caso base.

- 9) Los tiempos de proceso de producción completo por lote que se han empleado para el caso base, parten de una media de 90 a 120 días para la fabricación y el control de un solo lote¹³ de vacuna COVID-19, sea cual sea la tecnología: ARNm, vector vírico o proteína recombinante. En algunos casos, determinadas compañías han anunciado iniciativas para reducir los plazos de producción, pero se desconoce si el socio estratégico que se elija dispone de ellas. Por ejemplo, Pfizer-BioNTech¹⁴ ha puesto en marcha el "Proyecto Velocidad de la Luz" para reducir el tiempo de producción de su vacuna de ARNm de 110 a 60 días.

Por último, hay que destacar que el momento actual todavía no ha sido seleccionado el socio estratégico y por ello se desconoce su portfolio. Este hecho arroja un alto grado de incertidumbre de 30 al 50 %, según las fases a considerar, por no tener la certeza de todas las variables necesarias, para el desarrollo del caso base.

4 Caso Base

La elaboración del caso base del centro de producción de vacunas BogotáBio, se basa en la aplicación de las buenas prácticas y la normativa nacional e internacional para este tipo de centro.

El plan maestro del plan de espacios desarrolla con detalle las áreas, los locales, su funcionalidad y su superficie en metros cuadrados útiles y construidos; las relaciones funcionales de proximidad entre las áreas espaciales, los accesos y los diferentes flujos y circuitos. **Base del Plan Masa, se retroalimentará del equipamiento a incluir en cada etapa, los modelos de operación y las necesidades de los recursos humanos.**

Para el desarrollo del caso base, se ha tenido en cuenta que la planta de vacunas se proyecta, **en las tres fases siguiente:**

- Fase de llenado, acabado y empaquetado (Fill & Finish).
- Fase de formulación de la vacuna/s.
- Finalizando por la producción del principio activo de cada una de las vacunas.

A estas tres fases, les precede una **etapa preoperativa**, en la que el socio estratégico facilitará las vacunas del portfolio, que han de estar autorizadas para su

¹² Guide to good manufacturing practice for medicinal products ANNEXES. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION. PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. PE 009-16 (Annexes) 1 February 2022. PE 009-16 (Annexes). 1 February 2022. <https://picscheme.org/docview/4590>

¹³ Los medicamentos biológicos son moléculas complejas que no pueden definirse químicamente y debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, cada lote de producción de un producto biológico puede considerarse único. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva por parte de las autoridades nacionales reguladoras sobre la base de lote por lote. (OMS 2003).

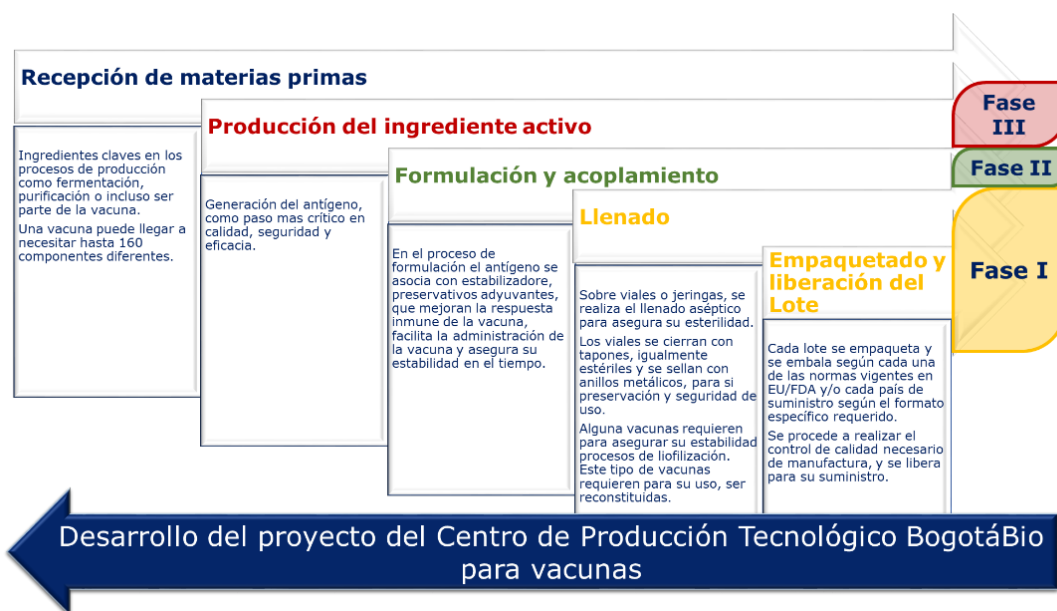
La definición del lote está condicionada a la vacuna que se quiere producir, su tecnología, la cantidad de principio activo que debe incluir, la demanda esperada anual, la capacidad de los equipos de llenado y acabado, entre otros parámetros. Por tanto, no existe un número supuesto de vacunas por lote. Una aproximación es la capacidad inversa posible: considerar la capacidad máxima de producción del equipo de F&F para producir la demanda anual estimada.

¹⁴ <https://eu.usatoday.com/in-depth/news/health/2021/02/07/how-covid-vaccine-made-step-step-journey-pfizer-dose/4371693001/>

venta en Colombia. Esta etapa se extenderá hasta que la planta esté autorizada y haya demostrado su capacidad para producir y comercializar las vacunas ofrecidas por el socio estratégico. La etapa preoperativa, que queda fuera de este producto.

Se justifica comenzar por la fase final de Fill & Finish por dos motivos. Por un lado, porque de esa forma ya se contará con la vacuna disponible para su comercialización. Por otra, porque el proceso de producción de un producto farmacéutico biológico, como son las vacunas, así como la necesidad de tiempo para la formación del personal del centro, requieren que se aplique la metodología de gestión inversa, iniciando la actividad por los procesos más sencillos. La fase de llenado y acabado es la menos complicada de las tres fases y, sobre todo, la más versátil, aspecto importante en esta etapa del proceso, cuando hay muchas indefiniciones:

Ilustración 1: Fase de desarrollo del proyecto BogotáBio según la producción de una vacuna.



Fuente: Elaboración propia.

Estas fases se deberán desarrollar acordes con los contratos de licenciamiento, transferencia de tecnología y asistencia técnica en vigor, según el proceso de vinculación del socio estratégico.

Un aspecto muy importante para las tres fases es que la producción de una vacuna, al ser un producto biológico para uso en humanos, involucra condiciones de esterilidad y asepsia. La mayoría de las vacunas son de uso parenteral, por tanto, se inyectan directamente en el cuerpo, eludiendo muchos de los sistemas de defensa del organismo que están presentes en los tractos gastrointestinal y nasal. La seguridad del paciente exige una formulación y procesamiento en un entorno estéril y cuidadosamente controlado que optimice el control de las partículas y la carga biológica.

La esterilización de las vacunas dentro de su envase final, no es posible, pues el proceso puede degradar o inactivar la misma y/o deteriorar el envase. Por esto, **todo el proceso de producción debe ser realizado mediante pasos asépticos, en entornos de salas blancas, que garanticen un límite estéril alrededor de la vacuna y su envase.**

A continuación, se describe para cada una de las fases propuestas: las actividades previstas a realizar, el plan de espacios acorde con estas actividades, el equipamiento

principal, los modos de operación y el talento humano necesario, finalizando con los insumos principales requeridos.

4.1 Fase I

En esta fase, no se desarrolla ninguna actividad de producción del principio activo y formulación de la vacuna, lo cual pretende facilitar los tiempos de inicio de operación del Centro. Se realizan las siguientes actividades:

- Recepción de producto formulado listo para envasar.
- Limpieza y despirogenado de viales. (Si los contenedores a utilizar no están estériles).
- Llenado aséptico automatizado. Control del peso del producto envasado.
- Taponado y sellado de los contenedores.
- Inspección automática de los contenedores sellados.
- Embalaje según requerimientos de suministro final.
- Control de calidad en todos los procesos.

El Socio Estratégico, suministrará el material ya disponible, formulado y aséptico (denominado granel), para solo realizar la fase de llenado, etiquetado y empaquetado, con los controles de calidad requeridos, para poder liberar, en un corto periodo de tiempo, los primeros lotes.

Aquí no se define cuál de las tres vacunas consideradas, se iniciará primera, ya que depende del porfolio definitivo que ofrezca el socio estratégico, del mes de inicio de operación (la vacuna de influenza es una vacuna estacional), de la autorización de venta en Colombia de la/s vacuna/s y de la aprobación de inicio de actividades del centro, entre otras.

El área de llenado, se configurará como un módulo de sala blanca. Existen dos posibilidades posibles para situar el tanque de llenado que contendrá el granel aportado por el socio estratégico:

Posibilidad A: único espacio preconfigurado con dos subáreas:

- Área de tanque de llenado con conexiones abiertas situadas en grado A en un fondo de grado B o [tanque de llenado cerrado en grado D](#).
- Área de operación de llenado en grado A en un fondo de grado B.

Posibilidad B: un área segregada:

- Área de tanque de llenado con conexiones abiertas situadas en grado A en un fondo de grado B o tanque de llenado cerrado en grado D.

Se requerirá zonas de grado A con fondo de grado C, como mínimo, si en el llenado, el producto corre un riesgo inusual de contaminación procedente del medio ambiente, por ejemplo, porque la operación de llenado sea lenta o los recipientes sean de cuello ancho o estén necesariamente expuestos durante más de unos segundos antes de ser sellados. **Pero si el sistema** de llenado que se instala, es de tipo aislador (semejante a una cabina de seguridad biológica grado III) que ofrece grado A en el proceso, las necesidades del entorno requerirán solo de grado D.

El caso base toma en consideración la posibilidad A de las dos configuraciones anteriores. **Por tanto la manipulación del producto formulado recibido del socio estratégico, a menos que se someta a esterilización o filtración a**

través de un filtro que retenga microorganismos, queda establecido en un entorno de grado A con fondo de grado B¹⁵.

Las actividades a realizar en el área de llenado son:

- La preparación de soluciones, si no son filtradas.
- La manipulación y el llenado de los productos preparados asépticamente.
- Antes de completar el taponado, la transferencia de envases parcialmente cerrados, como los utilizados en liofilización, o en bandejas de transferencia selladas en un ambiente de grado B. (El caso base no considera la etapa de liofilización en el F&F; descartada por Atenea).

El plan maestro se ha fundamentado sobre las actividades descritas anteriormente. De acuerdo con la propuesta de comenzar por el llenado, acabado, envasado y etiquetado, los espacios diseñados recogen además los servicios de apoyo para toda la planta (los correspondientes para las tres fases). Esta solución permite garantizar la seguridad del producto y del operador. Los dos escenarios considerados de demanda, no impactan en las actividades necesarias de la planta y por tanto en los espacios necesarios.

A continuación, se destalla el dimensionado básico que incluye las áreas operativas con sus locales (unidad funcional) y la actividad que se realizan en ellas; los m2 de superficie útil diferenciados por tipo de grado de sala blanca:

Tabla 3: Plan de m2 útiles para el Centro BogotáBio por niveles de grado de sala blanca.

Áreas Operativas	Unidad Funcional	m2 útiles			
		Fase I			
		Sin Grado	Grado D	Grado B	Grado A (Lab Micro)
Servicios de Gerencia y Administración	Acceso y Administración	206			
	Informática	78			
	Vestuarios Generales	30			
Servicios de Producción	Fill & Finish	254	101	46	30
	Producción I	-			
	Producción II	-			
	Producción III	-			
	Almacén y suministros	500			
	Mantenimiento	108			
	Vigilancia y Seguridad	52			
	Servicios generales: Limpieza y Lencería	138			
	Residuos	212			
Docencia	Docencia	226			
	Comedor / Vending	66			
Total m2 útiles		1,870	101	46	30

Fuente: elaboración propia.

De cualquier forma, dado que el proyecto aspira a una producción completa de las vacunas, la propuesta será lo suficientemente flexible para alojar los módulos necesarios a futuro, es decir, dependientes del tipo de vacuna; se prevé un

¹⁵ Será necesario definir en la sala blanca a implementar, los diferentes tipos, según normativa, teniendo en cuenta que existen dos normativas aplicables a nivel internacional: FDA y EU. Ambas normativas no son iguales (ver [anexo VI](#)). En la industria farmacéutica, se definen las clases A, B, C y D de salas blancas BPM, que se basan en las normas ISO en cuanto a niveles de concentración de partículas, pero, además, muestran valores límite para microorganismos nocivos. La clase D es la que permite más partículas, y la clase A, la que menos.

crecimiento que aloje las áreas de formulación y producción como el área de cultivo celular, el área de producción de vacunas y el área de purificación de vacunas, tanto para virus como para bacterias.

Debido a la gran cantidad de servicios requeridos, hay que tener en consideración que la mayor parte de la primera planta del centro está dedicada a una gama completa de sistemas de generación y distribución de los servicios necesarios, entre otros, para el tratamiento del aire y al agua, el agua para inyección y la generación de aire comprimido. Los módulos considerados son:

- **Módulo 1:** El vestuario de la sala blanca/área de vestimenta EPI: Al igual que cualquier otro entorno de sala limpia, la instalación de producción de vacunas necesitará un área de cambio de ropa para eliminar el riesgo de contaminación. Se incluirán múltiples esclusas de aire en el diseño, esclusas de material (MAL) y esclusas de aire personales (PAL). El personal deberá disponer de instalaciones adecuadas y limpias para lavarse y asearse. Las instalaciones de lavado y aseo deben estar separadas de las zonas de fabricación, pero ser fácilmente accesibles. Cuando proceda, deberá haber instalaciones adecuadas para ducharse y/o cambiarse de ropa. Hay que tener en cuenta que los vestuarios que den entrada a salas con grado C y D, no se puede introducir ropa de calle. En las zonas de grado A/B en cada sesión de trabajo (entrada / salida) se debe disponer de ropa de protección limpia y estéril, incluido guantes (ver [anexo IX](#)).
- **Módulo 2:** Llenado/acabado aséptico¹⁶: el diseño de las instalaciones de fabricación de vacunas debe incluir un área específica para el llenado/acabado aséptico y el envasado de las vacunas recién producidas. La sala de llenado/acabado aséptico es un área crucial de la instalación de BPM para garantizar la seguridad de la vacuna dentro de los viales y las jeringas. En esta área, el HVAC se diseñará y operará para mantener el núcleo aséptico usando presión positiva que se extienda desde el núcleo. La inclusión de flujo vertical no recirculado permite obtener un área ISO 5 (Grado A) para las operaciones críticas del proceso de llenado, con un fondo de sala blanca ISO 8 (Grado B).
- **Módulo 3:** Etiquetado y empaquetado: aunque esta área no necesita ningún grado de sala limpia o clase ISO en particular, es una parte sustancial del diseño de la instalación de fabricación de vacunas. Es crucial asegurarse de que la vacuna adecuada vaya en el vial correcto con la etiqueta correcta. La planta de producción de vacunas necesitará máquinas de inspección, embalaje y etiquetado de viales. Según vacuna, se debe disponer de equipo/s de almacenamiento en frío entre +2 y +8°C o congeladores (las vacunas más nuevas deben mantenerse a -30° / -70°C según fabricante).
- **Módulo 4:** Área de control de calidad (QC & QA): el área de control de calidad es esencial para probar la potencia de las vacunas que se producen. Los organismos vivos y las drogas biológicas son mucho más complejos que las drogas químicas. La reacción de los organismos vivos dentro de los viales puede diferir en cada lote de producción de la vacuna, y es por eso que deben analizarse con cuidado. En un área abierta, el laboratorio de control de calidad necesita una sala limpia de grado A en un entorno de grado B. En un laboratorio de control de calidad segregado y dedicado, funcionará un aislador con un entorno de grado D.

Pendiente de caracterizar bien la ubicación de las instalaciones, se tendrá en cuenta determinados aspectos como las condiciones geográficas (llanura, características

¹⁶ A menudo, estos productos no se liberan con la indicación "estéril", sino que se esterilizan por filtración y luego se envasan asépticamente en recipientes o bolsas previamente esterilizados. Dada la posible variabilidad en el rendimiento de filtración de estos productos, la estrategia general de control de la contaminación se vuelve cada vez más importante. <https://www.gmp-journal.com/current-articles/details/annex-1-revision.html>

adecuadas del suelo, facilidad y seguridad de los cimientos), la topografía del emplazamiento, el tipo de vecinos, la proximidad de la red pública de abastecimiento de agua y energía, el alcantarillado, la capacidad de eliminación de residuos, las conexiones de transporte, y el análisis de posibles contrastes/sinergias.

De los tres tipos diseños (ver [anexo II](#)), el apilado, es el que mejor encaja, en las necesidades el centro BogotáBio, porque permite el diseño de módulos independientes, necesarios para una producción multiproducto. Facilita, la integración de las instalaciones, aportando flexibilidad para el crecimiento a futuro.

En el [anexo XII](#), se describe el plan de espacios propuesto con detalle de las áreas, los locales, su funcionalidad y su superficie en metros cuadrados útiles y construidos.

Para el equipamiento de esta fase, hemos tenido en cuenta la demanda de cada una de las vacunas, 13.9 millones dosis anuales para COVID-19, 4.9 millones de dosis anuales para Influenza y 2.3 millones de dosis anuales para Neumococo en el escenario 1 y 4.2 millones dosis anuales para COVID-19, 5.4 millones de dosis anuales para Influenza y 1.8 millones de dosis anuales para Neumococo en el escenario 2. En nuestro caso base, la demanda estimada no superará los 21.10 millones de dosis anuales para el escenario 1 y 11.4 millones de dosis anuales para el escenario 2. Esta demanda permite considerar sistemas de F&F de media velocidad (12.000 viales/hora) o de baja velocidad (6.000 viales hora), con una única línea de operación. La valoración de una u otra alternativa se realiza teniendo en cuenta la siguiente valoración de rendimiento para cada uno de los escenarios considerados:

Tabla 4: Rendimiento según turnos de trabajo para los nuevos escenarios

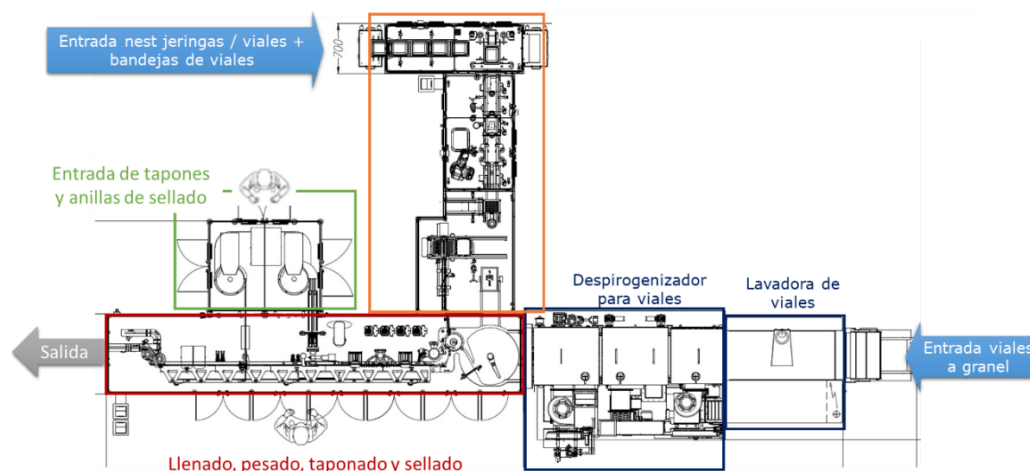
Velocidad F&F	12,000	6,000	12,000	6,000
Días laborables	241	241	241	241
Horas de actividad / día	8	8	10	10
Rendimiento	91.5%	95.00%	85.00%	85.00%
Nº de viales / día	91,200	45,600	102,000	51,000
Meses requeridos Escenario 1 (21.1 M dosis)	12	23	10	21
Meses requeridos Escenario 2 (11,4 M dosis)	6	12	6	11

Fuente: elaboración propia.

De las dos opciones posibles, se ha seleccionado la operación en un turno de 8 horas y consideramos, para el porfolio tomado como premisa, la instalación de un **sistema de F&F tipo RBAS activo automatizado**.

En el escenario 1, se selecciona el equipo de F&F con una velocidad de 12,000 viales/hora. Pero para el escenario de demanda mínima, se selecciona el equipo de F&F de 6,000 viales/hora. **El área necesaria, para ambos equipos, es 6.9 x 6.6 m2 útiles en grado A sobre fondo B + 6.52 x 3.8 m2 útiles sin grado (Lavado y despirogenización de viales):**

Ilustración 2: Línea combinada de viales y jeringas, velocidad de producción hasta 12.000uph.



Fuente: oferta proveedor de Fill & Finish.

Las características del sistema de llenado y acabado, comunes, son:

1. Generales:

- Conforme cGMP/ US FDA.
- Cumplimiento de la norma 21CFR parte 11 y Anexo 11 de la UE.
- Máquina base acabados en AISI 304 y aluminio anodizado.
- Materiales en contacto con el producto AISI 316L.
- Piezas de formato en POM (polioximetileno/acetal/poliacetal).
- Cuadro Eléctrico externo (máx. 15 m).
- Cabina con puertas de acceso, preparada para UDAF.
- **Sistemas de flujo de aire unidireccional vertical no reciclado para instalar en los RABS del sistema.**
- Soporte contador de partículas.

2. Sistema semiautomático de desembolsado (de-bagging): esta operación consiste en la extracción de la bolsa interna de los componentes RTU.

- Incluye estación de guantes, para la apertura de la bolsa interior de los Nest (open RABS).
- Cabina con puertas de acceso preparada para UDAF

3. Sistema **automático** de "de-lidding"¹⁷ para apertura de la cubeta, retirada automática del Tyvek y liner¹⁸:

- Apertura de la cubeta y extracción del Tyvek y del liner mediante un Robot.
- Rechazo automatizado del Tyvek y del liner en un recipiente especial, con apertura automática.
- Transferencia automática de la cubeta abierta, hacia un "Pick & Place" Servo para la extracción del nest.

¹⁷ Delidding= desmontar, quitar.

¹⁸ Tyvek: lamina de sellado del nest. Liner: lamina entre el tyvek y los viales / jeringas.

- La cubeta vacía será automáticamente retirada de dentro de la zona aséptica.
- Piezas de formato "tool-less"¹⁹.

4. De-nester **automático**:

- Sistema automático de de-nesting para extraer los componentes (jeringas, viales o cartridge) RTU de dentro de su nest.
 - Sistema robótico para la extracción de los componentes del nest, y transferencia a una guía vibrada directa a la máquina de llenado.
 - En el caso de trabajar con viales en bandeja RTU, este módulo incluye una mesa volteadora y sistema de arrastre manual hacia a la mesa rotativa.
 - Cabina con puertas de acceso, preparada para UDAF.
 - Piezas de formato "tool-less"¹⁹.
5. Lavadora: acorde con BPM. Totalmente automática de lavado y secado. Lavado con agua para inyectables (WFI).
6. Túnel de despirogenizar envases de vidrio en proceso continuo en ambiente grado A según BPM Anexo 1 o clase 5 en corrige ISO 14644-1. Tres cámaras.

Para el escenario 1:

7. Máquina llenadora, tapado y cerrado de viales hasta 12.000 u/h.

Para el escenario 2:

7. Máquina llenadora, tapado y cerrado de viales hasta 6.000 u/h.

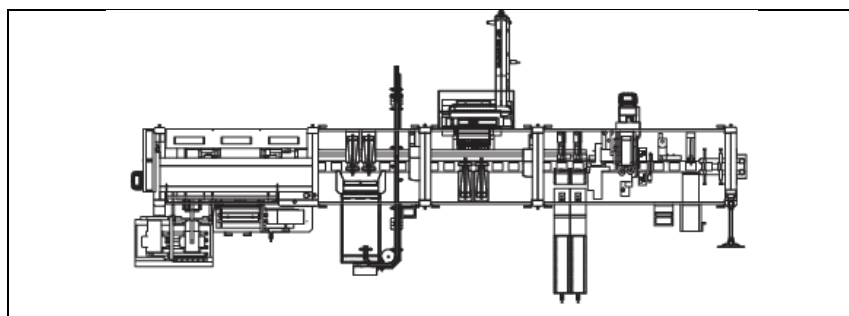
Si bien, las líneas automatizadas de llenado y acabado, tienen opcionalmente **líneas de inspección** para rechazo de viales, **todo envase, ya sea vial o jeringas o contenedores, antes de su embalaje definitivo, requiere de inspecciones según recomendaciones FDA / EU**. El proceso de inspección incorpora tecnologías de última generación para la inspección visual y la prueba de integridad del cierre de contenedores (CCIT), incluida la detección de fugas de alto voltaje (HVLD) o la división estática (SD) y el análisis de espacio de cabeza (HSA). Durante el proceso de llenado, los sistemas de inspección en línea para viales vacíos, la posición del tapón o la calidad del prensado aumentan, aún más, la calidad del producto final.

La variabilidad en un centro multiproducto, requiere de equipos flexibles y de alto rendimiento, para dar respuesta a procesos, como en nuestro caso base, de inspección tanto de viales, como de jeringas. Hay que considerar el nivel de rendimiento necesario adecuado a cada lote de fabricación y el tiempo requerido para el despacho de los lotes, que en este proyecto se desconoce. **La propuesta incluye un equipo, que automáticamente realiza la inspección visual para viales y jeringas.** (ver [anexo IV](#) para las diferentes tecnologías, sus ventajas e inconvenientes) con un alto rendimiento de hasta 350 envases por minuto de jeringuillas y viales en una sola máquina:

Ilustración 3: Sistema de inspección automática

Para viales y módulo jeringas:

¹⁹ Sin herramientas.



Fuente: Sintegon

Para la línea de empaquetado, la variabilidad en esta área es enorme, y condicionada, por el tipo de contenedor que se utilice para envasar la vacuna, en nuestro caso de estudio viales o jeringas, así como el tipo de embalaje que requiere el socio estratégico. Se ha considerado un área de 10 x 5 m útiles.

Partiendo de la extensa variabilidad posible, y la necesidad de conocer cual son los requerimientos finales del producto se ha estimado una empaquetadora automática con capacidad de 160 paquetes / minuto.

Todo el proceso requiere un estricto control de calidad. Las vacunas, son medicamentos biológicos complejos que requieren pruebas analíticas especializadas que garanticen la calidad y seguridad adecuadas. No siempre los métodos fisicoquímicos son aplicables. Las vacunas tienen una variabilidad inherente debida al propio producto, así como a la naturaleza del proceso de producción. Esto requiere de las pruebas necesarias para evaluar el material, así como, de los perfiles biológicos de seguridad y de potencia. Por tanto, en el proyecto de centro BogotáBio, se requiere un laboratorio específico que permita realizar una serie de métodos biológicos y fisicoquímicos específicos para evaluar la calidad y la seguridad de las vacunas producidas.

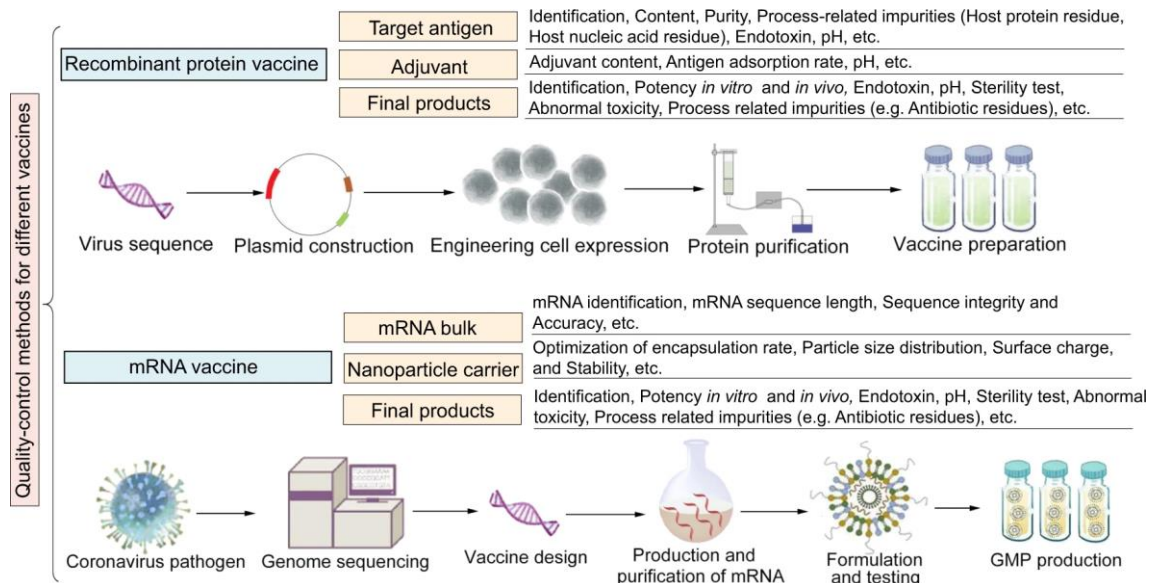
Estas pruebas de laboratorio se realizan en el producto final y suelen incluir una evaluación de la potencia, la pureza, la identidad del producto y la integridad.

La base de una buena gestión de control de calidad requiere, en paralelo, de un adecuado sistema informático que permita emitir los datos de quien lo ha fabricado o como ha sido realizado el proceso. Esta información puede presentarse de diversas formas, por ejemplo, como un Protocolo de Liberación de Lote (LRP) o un Protocolo Resumido de Producción (terminología de la OMS)²⁰. El documento debe contener la información específica tanto del producto como del lote.

En el gráfico siguiente se enumeran los principales puntos de control de calidad, por ejemplo, para las vacunas COVID, según las plataformas de producción posibles:

Ilustración 4: Puntos clave del control de calidad de las vacunas COVID-19 desarrolladas por diferentes plataformas.

²⁰ La OMS está elaborando normas escritas dentro de su Serie de Informes Técnicos pertinentes para el desarrollo, la producción y la evaluación de las vacunas COVID-19; también ha remitido a las partes interesadas a las directrices existentes que pueden ser aplicables a los fabricantes y los organismos reguladores.



Fuente: Mao, Q., Xu, M., He, Q. et al. COVID-19 vaccines: progress and understanding on quality control and evaluation. *Sig Transduct Target Ther* 6, 199 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00621-4>.

Con estos datos se puede confirmar o enviar, si fuera necesario para una evaluación independiente, los detalles de quien lo ha fabricado, así como los del producto producido. Estos últimos deberían incluir:

- Información sobre el lote final producido (tamaño, identificación, número de envases que se van a liberar, fecha de fabricación y fecha de caducidad).
- Su trazabilidad hasta las partes que lo componen (principio activo, adyuvantes, tampones de formulación, etc.) respaldada por una genealogía del lote que identifica los lugares de fabricación y la naturaleza de los materiales críticos, como las cepas de siembra y los bancos de células.
- Los resultados de todas las pruebas realizadas por el fabricante en cualquiera de los componentes anteriores.
- Especificaciones establecidas en la autorización de producto y registro por la autoridad competente del país donde se venda el producto.

Esta información, no solo permite la verificación y control de calidad del lote, sino que es un soporte para la formación y competencia del personal, el control de documentos, la gestión de datos y tendencias, la gestión de equipos, la investigación de causas de incumplimiento de las especificaciones y las acciones correctivas y preventivas necesarias²¹ de los procesos de calidad.

En cuanto a los recursos humanos, la fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, de partículas y de pirógenos. Mucho depende de la habilidad, la formación y las actitudes del personal implicado. La garantía de calidad es especialmente importante, y este tipo de fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimiento cuidadosamente establecidos y validados. La esterilidad u otros aspectos de calidad no deben depender exclusivamente de ninguna prueba de proceso terminal o de producto acabado.

²¹ Gupta RK, Gupta CK, Mallet L. Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities and Harmonization of Testing Requirements, in *Vaccine Analysis: Strategies, Principles and Control*. 573-596 (2015) Eds. Nunnally, BK, Turula WV, Sitrin RD.

La correcta fabricación del producto depende del personal cualificado que debe llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del productor. Este debe disponer de suficiente personal con la cualificación y experiencia esenciales, con conocimiento de las normas cGMP y recibir la formación adecuada para su actividad.

Todos los miembros del personal cuya actividad pueda afectar a la calidad del producto deben recibir una formación adecuada y continua, como el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza.

La mayor problemática en un centro multiproducto, reside en la necesidad de capacitación específica para cada una de las tecnologías, ARNm, virus y bacterias.

Los requerimientos según normas de correcta fabricación (GMP) establecidas en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y según el "Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme PE 009-16 (Annexes) 1 February 2022 PE 009-16 (Annexes) - 1 February 2022", para los recursos humanos son:

- Todo el personal (incluido el de limpieza, mantenimiento o control de calidad) empleado en áreas en las que se producen y analicen sustancias activas y medicamentos biológicos, debe recibir formación y formación periódica, específica, relativa a los productos que se producen y al tipo de trabajo que realizan, incluyendo cualquier medida específica de seguridad para la protección del producto, del personal y del medio ambiente.
- Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del producto.
- Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pudiera afectar de forma negativa en la calidad del producto, debería impedir su trabajo en el área de producción. Deben conservarse registros apropiados de ello. Por ejemplo, la fabricación de la vacuna BCG y productos de la tuberculina debe estar restringida a personal que esté cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su estado inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal debe ser acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal que trabaje con organismos peligrosos.
- Cuando sea necesario para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe restringir el flujo de todo el personal (incluyendo el personal de control de calidad (del inglés Quality Control, QC), mantenimiento y limpieza), en base a los principios de la QRM²². En general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, las medidas de control de la contaminación deberán basarse en los principios de la QRM²².

Organigrama

Considerando que se prevé desarrollar el centro BogotáBio en tres fases, la dotación de personal de la primera de ellas, correspondiente al fill and finish, incluirá los principales puestos de dirección y gestión, así como aquellos vinculados al área de envasado y etiquetado, incorporándose, en las sucesivas fases, el personal específico correspondiente a cada una de ellas, así como aquel otro adicional que incremente la dotación inicial por razones de productividad.

²² QRM: gestión de riesgos para la calidad.

BogotáBio, conformada por un Socio Estratégico, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá y la Agencia Distrital para la Educación, la Ciencia y la Tecnología (ATENEA), estas dos últimas constituidas como “Accionistas Fundadores”, dispondrá de una junta directiva constituida por 7 miembros principales, así como miembros independientes, siendo requisitos de estos últimos²³: *tener al menos 15 años de experiencia y experticia en cualquiera de los siguientes sectores que se describen a continuación: a) entidades dedicadas a la fabricación de biológicos, productos farmacéuticos o similares; b) entidades dedicadas a la distribución y comercialización de productos biológicos y farmacéuticos; c) instituciones prestadoras de salud; d) entidades dedicadas a la investigación y/o formación en materia de biológicos, productos farmacéuticos y similares.* La Sociedad BogotáBio dispondrá de los siguientes cargos:

- **Gerente:** Representante Legal Principal de la Sociedad. Deberá contar con al menos quince (15) años de experiencia en dirección de empresas y conocimiento demostrado del sector farmacéutico.
- **Director de Operaciones:** sin perjuicio de las demás funciones que le otorgue la Junta Directiva, dirigirá los aspectos de producción, operación, ventas, distribución y comercialización de productos y servicios de la Sociedad.

Uno de los posibles Socios Estratégicos, recomienda reducir la experiencia del Director de Operaciones de quince (15) a diez (10) años de experiencia en operación de plantas de producción de productos biológicos y/o farmacéuticos, a fin de facilitar la captación de dicho profesional. Así mismo solicita incorporar el puesto de **Director de Finanzas como parte de la Junta Directiva**. Este Director Financiero estará encargado de la planificación y dirección económica y financiera de la Sociedad, debiendo disponer de al menos diez (10) años de experiencia en operación de plantas de producción de productos biológicos y/o farmacéuticos.

A falta de mayor concreción, la propuesta de dotación de talento humano para la planta de vacunas que a continuación se desarrolla, incorpora los cargos referidos, entendiendo que los mismos son imprescindibles para el adecuado funcionamiento del centro; su participación o no en el Junta Directiva es un aspecto que no se valora en este documento.

La primera etapa de la planta de vacunas, fase I, dispondrá de personal propio en las diferentes áreas de dirección, administración, producción y calidad, además de personal correspondiente a los servicios de apoyo, los cuales podrán ser propios o subcontratados, es el caso de:

- **Mantenimiento de infraestructuras:** se dispondrá de personal adecuadamente capacitado para el mantenimiento y conservación de las infraestructuras e instalaciones de la planta, teniendo en cuenta que las labores de producción no han de verse afectadas por el trabajo desarrollado por este servicio, por lo que deberá estar disponible, para determinados trabajos de mantenimiento, fuera del horario de actividad del centro.
- **Mantenimiento de equipos:** la planta de producción BogotáBio dispondrá de personal especializado en el mantenimiento de los equipos de producción, laboratorio, etc. En el caso de equipos de alta complejidad, es conveniente disponer de un contrato de mantenimiento (preventivo, técnico-legal y correctivo), con la respectiva casa comercial, pudiéndose proporcionar formación adecuada al personal de mantenimiento de la planta de vacunas en “primera respuesta” hasta la llegada del Servicio Técnico Oficial.
- **Limpieza:** En el caso de tercerizar el servicio de limpieza, el personal asignado a la planta de vacunas recibirá una formación específica en cuanto

²³ Extraído del Anexo 2. Acuerdo de Accionistas, de los TdR.

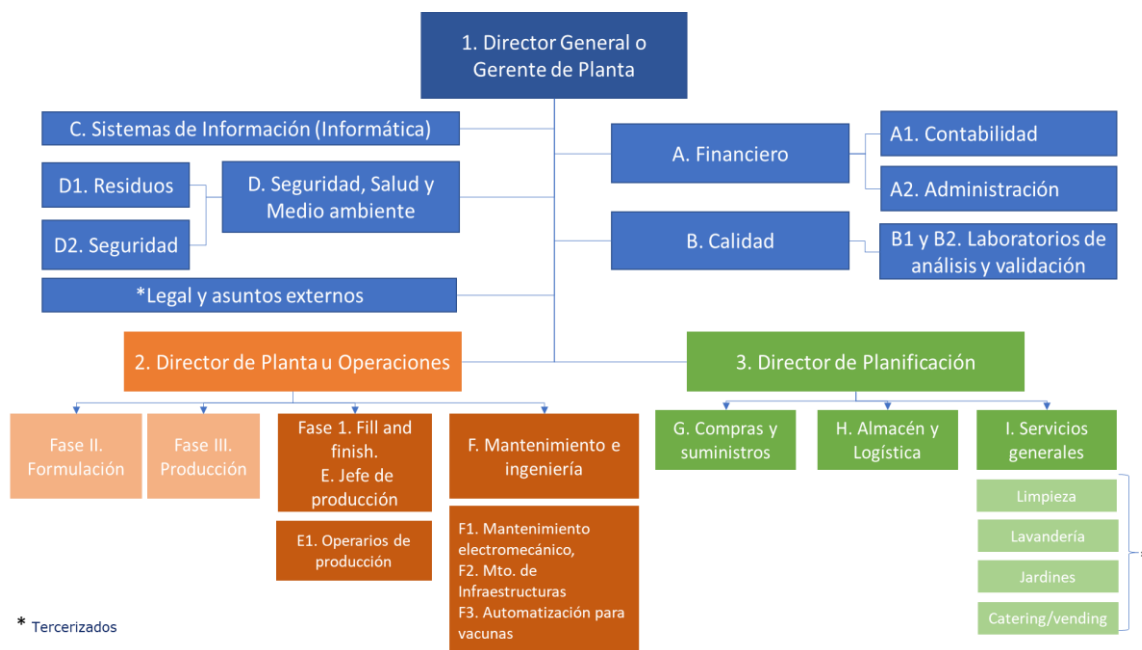
a los requerimientos que la misma plantea, así como en relación a las medidas de seguridad a adoptar en función de las áreas y espacios. El Servicio de Limpieza se engloba para parte de los Servicios Generales, lo cuales tienen una relación directa con el área de Seguridad, Salud y Medio Ambiente.

- **Seguridad y vigilancia:** Por la naturaleza y actividad del centro se dispondrá de un adecuado Servicio de Seguridad y Vigilancia que realice el control de las personas que acceden a la planta, así como la vigilancia de las instalaciones para evitar intrusismos, actos vandálicos, robos, etc., durante las 24 horas, todos los días del año. El mercado dispone de una amplia oferta de empresas de seguridad, siendo recomendable que el Jefe de Seguridad sea personal propio (principal interlocutor entre el servicio y la dirección de la planta de vacunas).
- **Jardinería:** En función del entorno en el que se localice la planta producción BogotáBio, es recomendable disponer de jardines o zonas verdes en los exteriores para facilitar la integración de la planta con su entorno. El cuidado de este espacio verde puede ser tercerizado con una empresa del sector, vinculando su supervisión a los Servicios Generales.
- **Gestión de residuos:** Se realizará la contratación de una empresa de gestión de residuos peligrosos para la retirada de los mismos desde el almacén final de residuos de la planta de vacunas. El personal encargado de la recogida selectiva de los diferentes tipos de residuos (peligrosos o contaminantes, y no peligrosos) desde las unidades de la planta de vacunas, recibirán una capacitación específica para la adecuada manipulación de los mismos, evitando riesgos para las personas y el medio ambiente. Este servicio quedará bajo la dependencia del área de Seguridad, Salud y Medio Ambiente, contando con peones propios para la recogida y neutralización de los residuos generados que así lo precisen.
- **Lavandería y ropería:** El lavado e higienización de prendas será tercerizado, disponiendo la planta de su propio material textil reutilizable, así como aquel otro de un solo uso. El servicio de lavandería y ropería se incluye como parte del área de Servicios Generales, junto al Servicio de Limpieza.
- **Cafetería:** Se prevé la disponibilidad de un espacio específico para la ingesta de alimentos por parte del personal de la planta. Teniendo en cuenta el volumen de plantilla, así como el reducido número de visitantes, se propone la contratación de un servicio de catering, en el caso de que la alimentación sea parte del contrato, así como la dotación de máquinas vending de diferentes productos (snacks, fríos, calientes, bebidas, cafés, ...) y la disponibilidad de un comedor para que el personal pueda traer y consumir sus propios alimentos (con microondas, mesas, sillas, fuentes de agua, máquinas vending, ...).
- **Área Legal y de Asuntos Externos:** se dispondrá del apoyo correspondiente por parte de ATENEA, o bien se tercerizará el servicio a una empresa especializada del sector, cuya interacción se realizará de forma directa con el Director General o Gerente de la planta de vacunas.
- **Departamento de Recursos Humanos:** considerando que se trata de una nueva infraestructura, sin casa matriz en el país, se propone disponer de los recursos de selección y reclutamiento de ATENEA, o bien que BogotáBio disponga la selección y contratación del personal requerido a una empresa de selección de talento humano o *head hunted*. La realización de nóminas

de personal quedará integrada en el departamento financiero de la planta de vacunas.

Con este planteamiento, la propuesta de organigrama para la planta BogotáBio quedaría de la siguiente forma (la numeración y orden asignado a cada puesto se incorpora para facilitar su localización en los siguientes apartados, así como en el Anexo XIV correspondiente a los perfiles del personal):

Ilustración 5: Organigrama Centro BogotáBio.



Fuente: Elaboración propia.

Además de este personal, se dispondrá de un staff de personal administrativo para la realización de labores de apoyo administrativo y secretaría en las diferentes unidades de la planta.

De igual forma se dispondrá de un Servicio Legal y de asuntos externos, proponiéndose hacer uso del actualmente disponible en ATENEA, o bien contratar dichos servicios a un proveedor especializado externo, disponiéndose así de un servicio integral y especializado en esta rama de actividad.

Teniendo en cuenta la demanda estimada, así como la producción prevista por los equipos, se prevé que la planta de vacunas realice su actividad de lunes a viernes (241 días) en jornada de 8 horas diarias; en el caso de interrupción de la actividad por motivos no previstos (avería, interrupción del suministro, ...), se podrá ampliar la jornada ya sea con la realización de horas extras o bien con jornadas de fin de semana, aplicando la retribución correspondiente.

El grueso de la plantilla requerida estará disponible en la Fase I correspondiente al *fill and finish*, incorporándose personal adicional en las siguientes dos fases.

En la fase preoperativa se ha considerado, la incorporación desde la constitución de BogotáBio de los siguientes recursos humanos:

Tabla 5: Recursos Humanos para la fase preoperativa

Posición organigrama	Puesto	Área
----------------------	--------	------

1	Director General, Gerente de Planta	Dirección y Administración
2	Director de Planta o Director de Operaciones	Dirección y Administración
A	Director financiero	Administración
B	Responsable de calidad	Calidad
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	Mantenimiento

Fuente: elaboración propia.

Para esta fase I se consideran necesarios, en total, los siguientes **recursos humanos** para cada uno de los dos escenarios:

Tabla 6: Recursos humanos para la fase I.

Posición Organigrama	Puesto	Escenario 1 Fase I (F&F)	Escenario 2 Fase I (F&F)
1	Director General, Gerente de Planta	1	1
2	Director de Planta o Director de Operaciones	1	1
3	Director de Planificación	1	1
A	Director financiero	1	1
A1	Técnico en contabilidad	1	1
A2	Técnico en administración	2	1
B	Responsable de calidad	1	1
B1	Responsable de laboratorio	3	1
B2	Técnicos de laboratorio	6	4
C	Jefe de informática	1	1
C1	Informáticos	2	2
D	Responsable de Seguridad, Salud y Medio ambiente	1	1
D1	Peones de recogida y neutralización de residuos	1.5	1.5
D2	Experto en vigilancia y seguridad	1	0
E	Jefe de producción fill and finish	1	1
E1	Operario de producción	5	5
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	1	1
F1	Especialista de mantenimiento electromecánico	2	0
F2	Especialista de mantenimiento de infraestructuras	1	1
F3	Ingeniero de automatización para vacunas	1	1
G	Jefe de compras y suministros	1	0
G1	Técnico de compras y suministros	1	1
H	Jefe de almacén y suministros	1	1
H1	Personal carretillero y mozos de almacén	3	2
I	Responsable de servicios generales	1	0
General	Legal y Asuntos externos	-	-
General	Apoyo Administrativo y auxiliares	9	4
Fase II	Técnico de formulación (biólogos y licenciados)	-	-
Fase II	Técnico en Seguridad e Higiene Laboral	-	-
Fase III	Jefe de área de producción		
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) downstream	-	-
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) upstream	-	-
Total RR.HH. Fase I		50.5	34.5

Fuente: elaboración propia. Celdas en verde, recurso humano contratado desde la fase preoperativa.

En la estimación de personal, se ha optado por no duplicar puestos, teniendo en cuenta la necesidad de polivalencia de determinadas posiciones para cubrir, de forma temporal, las posibles bajas, ausentismo o vacaciones del personal.

Se muestran los perfiles requeridos para los diferentes puestos de trabajo en la planta de BogotáBio (ver [anexo XIV](#)).

En cuanto a los insumos requeridos en esta fase se considera que se recibe, por parte del socio estratégico, la vacuna lista para envasar, es decir ya formulada.

Los insumos dependerán de la forma del suministro de la misma por parte del socio tecnológico. Este formato condicionará, el tamaño del lote a procesar, las pruebas de control de calidad necesarias, para iniciar el proceso, el tipo de almacén, la sala de reacondicionamiento del producto para su conexión al sistema de llenado. Entre otros hay que considerar:

- Tipo de contenedor, tamaño, conexión recibida.
- Tipo de contenedor utilizado para el envase: vial, jeringa u otro.
- Vestuario de operario para sala blanca según grado.

Los fabricantes de los equipos de F&F consideran que una vez que el proceso de operación está validado, el rechazo de viales es menor al 1% (Incluyendo un sistema de pesada del vial pre/post que asegura las correcciones del peso, a lo largo del proceso de llenado y acabado del lote).

4.2 Fase II

La actividad considerada corresponde a la ampliación del proceso de formulación de la vacuna/s, según socio estratégico y portafolio ofrecido.

Esta fase considera que los ingredientes necesarios para el proceso de formulación son suministrados por el socio estratégico, listo para su uso y en la planta solo se procede a realizar la mezcla de los mismos, según la fórmula validada de la vacuna.

Las formulaciones de vacunas normalmente contienen un antígeno, que puede equipararse al ingrediente farmacéutico activo (AFI), junto con uno o más adyuvantes, cuyo objetivo es potenciar la acción inmunogénica del antígeno. Luego se agregan excipientes para ayudar con la estabilidad y el almacenamiento de la formulación. **Las diferentes formulaciones de vacuna, implican que los requerimientos de temperatura para su almacenaje sean diferentes** y, por tanto, condicionadas al socio estratégico final y su oferta de portafolio.

Se prevé, en esta fase, una única área de formulación, al considerar que la producción es secuencial para cada una de las vacunas.

Para la estabilidad de las vacunas se agregan estabilizadores o excipientes a la formulación para minimizar el daño debido a la congelación o exposición al calor, o para proteger el antígeno contra el cizallamiento y la deshidratación durante el secado, por ejemplo. **La elección del estabilizador depende del tipo de formulación de la vacuna** y, por tanto, del socio estratégico y su portafolio.

El equipamiento necesario de esta fase dependerá de la vacuna final considerada. En el [anexo VIII](#), se describen los equipos principales por tecnología.

En cuanto a los recursos humanos necesarios en esta fase, son necesarios para cada escenario:

Tabla 7: Recursos Humanos Fase II para cada uno de los escenarios considerados

Posición Organigrama	Puesto	Escenario 1 Fase II, Formulación	Escenario 2 Fase II, Formulación
1	Director General, Gerente de Planta	1	1
2	Director de Planta o Director de Operaciones	1	1
3	Director de Planificación	1	1

Posición Organigrama	Puesto	Escenario 1 Fase II, Formulación	Escenario 2 Fase II, Formulación
A	Director financiero	1	1
A1	Técnico en contabilidad	1	1
A2	Técnico en administración	2	2
B	Responsable de calidad	1	1
B1	Responsable de laboratorio	3	2
B2	Técnicos de laboratorio	6	4
C	Jefe de informática	1	1
C1	Informáticos	3	3
D	Responsable de Seguridad, Salud y Medio ambiente	1	1
D1	Peones de recogida y neutralización de residuos	2	2
D2	Experto en vigilancia y seguridad	1	0
E	Jefe de producción fill and finish	1	1
E1	Operario de producción	5	5
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	1	1
F1	Especialista de mantenimiento electromecánico	2	0
F2	Especialista de mantenimiento de infraestructuras	2	1
F3	Ingeniero de automatización para vacunas	1	1
G	Jefe de compras y suministros	1	0
G1	Técnico de compras y suministros	2	1
H	Jefe de almacén y suministros	1	1
H1	Personal carretillero y mozos de almacén	5	3
I	Responsable de servicios generales	1	0
General	Legal y Asuntos externos	1	1
General	Apoyo Administrativo y auxiliares	10	5
Fase II	Técnico de formulación (biólogos y licenciados)	2	2
Fase II	Técnico en Seguridad e Higiene Laboral	1	1
Total RR.HH fase II		61	44

Fuente: Elaboración propia. Las celdas marcadas hacen referencia a las posiciones que se incorporan en la fase II. Posición Organigrama según numeración incluida en la ilustración 5 de este texto.

Ver [anexo XIV](#), para la descripción de puestos.

4.3 Fase III

La actividad considerada corresponde a la ampliación del proceso de producción del ingrediente activo de la vacuna/s, según socio estratégico y portafolio ofrecido.

Se considera la configuración de tres líneas de producción paralelas independientes.

Estos procesos de producción suelen tener lugar en espacios distintos y requieren equipos, instalaciones, metodologías de control de calidad y conocimientos diferentes. El proceso de producción del fármaco, y el producto farmacéutico, siguen estrictas directrices y normativas; deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigentes, con el fin de garantizar la seguridad, la eficacia y la calidad del producto²⁴. En el gráfico siguiente, se muestra las diferentes necesidades según el tipo de vacuna:

Ilustración 6: Procesos de producción según tipo de vacuna.

²⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA), 'Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations, 21 CFR Part 210, 211, 600. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulation>; World Health Organization, Annex 2 – WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical (Geneva, Switzerland, 2016). <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-who-gmp-for-biological-products>; ICH Expert Working Group, ICH Harmonised Tripartite Guideline on Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7 (Geneva, Switzerland, 2000). https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf.



Fuente: Understanding the Vaccine Manufacturing Process and Facility Design Considerations. <https://www.youtube.com/watch?v=Ok8pkcOA4xA>.

Independientemente de las tecnologías de las vacunas del portafolio del proceso del socio estratégico, la producción generalmente se divide en dos fases:

- Upstream, donde se produce la generación del antígeno, que puede ser el propio patógeno o generado por una proteína.
- Downstream: donde se realiza la separación del antígeno de impurezas y se aporta estabilidad y seguridad al producto final. Los procesos son dependientes del tipo de vacuna:
 - Liberación del antígeno del sustrato, por ejemplo, por lisis y se aísla en un medio a granel.
 - Procesos de purificación según la naturaleza del antígeno, como cromatografía, ultrafiltración, precipitación, digestión enzimática.

La producción de vacunas requiere una disponibilidad de materia prima e insumos. La falta de disponibilidad de un solo componente podría paralizar todo el proceso de producción y obligar a desechar un lote que podría llevar ya varias semanas en producción. Hay que considerar que las materias primas de partida, para cualquiera de las fases de producción, requieren, entre otras, de toda la documentación de su fabricación: el origen, la cadena de distribución, el método de fabricación y los controles aplicados, de forma que se garantice un nivel adecuado de calidad, incluida la microbiológica. Al igual que el producto final, deben pasar el control de calidad correspondiente, antes de su uso.

La cantidad de materia prima es directamente dependiente de la demanda de vacunas deseadas y del tipo de tecnología requerido. Es necesario conocer exactamente la cantidad de kg/gr/L que se deben producir de principio activo

anualmente, así como del tamaño del biorreactor a utilizar. Todo ello con el fin de calcular el dimensionado de cada lote y el número de lotes requeridos anualmente, para cubrir la demanda. Los gases que se utilizan en la producción son considerados materias primas (aire comprimido, dióxido de carbono, nitrógeno).

De forma genérica, las vacunas COVID-19 con tecnología ARNm requieren menos principio activo que las otras tecnologías.

A continuación, sin ser exhaustivos, se describen los posibles **insumos principales** necesarios según la tecnología de cada vacuna. Los valores estimados son orientativos. Las cantidades reales dependerán del proceso, demanda, tamaño del lote y vacuna.

1. Para vacunas de virus completos. Se requieren:
 - Líneas celulares.
 - Medios de cultivo: glucosa, O₂, aminoácidos.
 - Bolsas para biorreactores de uso único.
 - Químicos para lisis celular, formaldehído o β -propiolactona.
 - Purificación: domiphen bromide.
2. Para vacunas ARNm

La cantidad de materias primas depende de la tecnología de producción de cada fabricante, del tiempo entre lotes y del nivel de procesos que se pueden solapar. A modo de ejemplo, se describe a continuación las diferencias entre la vacuna de Moderna y la vacuna de BioNTech-Pfizer y las necesidades de materia prima de ARNm para su producción; la vacuna de Pfizer se requiere 3,3 veces más de ARNm que la vacuna de Moderna:

Tabla 8: Comparación vacunas Moderna / BioNTech-Pfizer.

	Moderna	BioNTech-Pfizer
ARNm por dosis (μ g/dosis)	100	30
kg para producir 13.900 M dosis anuales según demanda calculada BogotáBio (estimación teórica)	1,39	0,42
Tamaño biorreactor	15L	5L
Pedida en el proceso de F&F	5%	
Tiempo entre lotes	12 horas	
Total kg requerido de ARNm	1,5	0,4

Fuente: Park A, Baker A. Exclusive: Inside the Facilities Making the World's Most Prevalent COVID-19 Vaccine [Internet]. Time. 2021 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://time.com/5955247/inside-biontech-vaccine-facility/>

En estas condiciones, para producir 13.9 M de dosis de COVID-19 en BogotáBio, se podría **estimar** que se requiere los siguientes insumos:

Nombre del componente puro	gr/ lote para vacuna Moderna	gr/ lote para vacuna BioNTech – Pfizer
Ácido acético	498,053	149,416
Adenosina-5'-trifosfato (ATP)	1,130	339
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	300	90
Colesterol	9	3,666
Ácido cítrico	68,090	20,427
CleanCap AG	2,557	767

Nombre del componente puro	gr/ lote para vacuna Moderna	gr/ lote para vacuna BionTech – Pfizer
Citidina-5'-trifosfato (CTP)	1,076	323
Desoxirribonucleasa I (Dnasa I)s	1	0
Fosfato disódico (Na ₂ HPO ₄)	859,497	257,849
Ditiotreitol (DTT)	913	274
Alcohol etílico (etanol)	4,668,599	1,400,580
Guanosina-5'-trifosfato (GTP)	1,166	350
Lípido ionizable	19,947	7,888
ADN molde lineal	28	8
Cloruro de magnesio (MgCl ₂)	1,550	465
Fosfato monopotásico (KH ₂ PO ₄)	1,563	469
Fosfolípido	4,326	1,651
Lípido de polietilenglicol (PEG)	2,467	921
Cloruro de potasio (KCl)	1,511,174	453,352
Pirofosfatasas (*)	45	13
Inhibidor de la enzima ARNasa	7	2
Acetato de sodio	2,324,248	697,274
Cloruro de sodio (NaCl)	6,250,884	1,875,265
Citrato de sodio	365,844	109,753
Hidróxido de sodio (NaOH)	441,278	132,383
Espermidina	162	49
Sacarosa	38,221	11,466
ARN polimerasas T7	9	3
Clorhidrato de Tris (Tris HCl)	13,663	4,099
Agua para inyección (WFI), libre de ARNasa	893,683,854	305,635,156
1-metilpseudouridina-5'-trifosfato (mod-UTP).	1,079	324

(*) La cantidad de enzimas necesaria depende de la actividad específica de las enzimas y puede variar según el proveedor.

Para el escenario 2, con 4.2 millones de dosis de vacuna COVID, se estima que se requiere un 69.8% menos de insumos.

3. Para vacunas víricas

Sobre el estudio teórico para la producción de 400 M de dosis²⁵, se puede mostrar que el agua para inyección (WFI), el tampón A, los tampones de cromatografía y las soluciones CIP son los principales insumos utilizados en este tipo de vacunas. La extrapolación a nuestra demanda determina las siguientes cantidades:

Cantidad / anual	Escenario 1 Materia Prima aprox. 13.9 M dosis		Escenario 2 Materia Prima aprox. 4.2 M dosis		% sobre el total
Tampón acetato	491.71	kg	148.23	kg	0.13%
Tampón AEX Regen	7,266.92	kg	2,190.72	kg	1.94%

²⁵ El número total de lotes por año estimado es de 88, lo que ofrece a una Tasa de Producción Unitaria de 11 kg de partículas virales (VPs) por año. Teniendo en cuenta que cada dosis de vacuna corresponde a 25 µg de VPs = 5×10^{10} VPs (que es la dosis real de las vacunas COVID-19 de Oxford-AstraZeneca y Johnson & Johnson, y que la vacuna se llena en viales multidosis con una tasa de sobrellenado del 10%, el proceso de fabricación actual sería capaz de producir 400 millones de dosis de vacunas al año. Ferreira, Rafael & Misailidis, Nikiforos & Petrides, Demetri. (2022). Viral Vaccine Manufacturing for COVID-19 and other Infectious Diseases – Process Modeling and Techno-Economic Assessment (TEA) using SuperPro Designer. 10.13140/RG.2.2.24745.67687.

Cantidad / anual	Escenario 1 Materia Prima aprox. 13.9 M dosis		Escenario 2 Materia Prima aprox. 4.2 M dosis		% sobre el total
Tampón AEX San	789.62	kg	238.04	kg	0.21%
Tampón AEX almacén	928.74	kg	279.98	kg	0.25%
Aire	15,710.33	kg	4,736.12	kg	4.19%
Adyuvante alum gel 2%	26.55	kg	8.00	kg	0.01%
Benzonase material	75.27	mL(STP)	22.69	mL(STP)	0.02%
Tampón A (MgCl ₂ 1 mM, Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,4 M, polisorbato-80 0,1% p/p y sacarosa 5% p/p)	38,554.23	kg	11,622.75	kg	10.29%
Tampón B (Tampón A + NaCl 2 M)	3,697.35	kg	1,114.62	kg	0.99%
Celdas	0.00	kg	0.00	kg	0.00%
CIP-Ácido	11,346.72	kg	3,420.64	kg	3.03%
CIP-Cáustico	18,565.49	kg	5,596.85	kg	4.95%
Detergente Sln	371.67	kg	112.04	kg	0.10%
Domifen Br Sln	375.42	kg	113.18	kg	0.10%
Formaldehído	0.25	kg	0.08	kg	0.00%
Formul. Buffer	2,641.48	kg	796.31	kg	0.70%
Tampón de lisis	4,356.29	kg	1,313.27	kg	1.16%
Medio Sólidos	649.26	kg	195.73	kg	0.17%
Tampón TFF San	1,754.22	kg	528.84	kg	0.47%
Tampón de almacenamiento TFF	1,754.22	kg	528.84	kg	0.47%
Partículas virales	2.16	g	0.65	g	0.00%
Agua de inyección	265,324.52	kg		kg	70.81%

Fuente: Ferreira, Rafael & Misailidis, Nikiforos & Petrides, Demetri. (2022). Viral Vaccine Manufacturing for COVID-19 and other Infectious Diseases – Process Modeling and Techno-Economic Assessment (TEA) using SuperPro Designer. 10.13140/RG.2.2.24745.67687.

4. Para vacuna de influenza

En la vacuna para influenza, el medio de cultivo es un parámetro crítico dentro del proceso de producción, ya que ocupa hasta el 35% de las materias primas. Sobre el estudio teórico para la producción de vacunas mediante virus recombinantes y cultivos de células animales, se puede valorar los principales insumos requeridos:

Tabla 9: Insumos estimados para vacuna influenza.

Materiales a granel	Escenario 1 % anual necesario estimado para 4.9 M dosis	Escenario 2 % anual necesario estimado para 4.9 M dosis
CO ₂	0.1%	0.07%
DMEM (Dubelcco's Modified Eagle Medium)	11.5%	9.62%
DPBS (Dulbecco's Phosphate buffered saline)	0.0%	0.03%
FCS (Fetal Calf Serum)	1.2%	1.05%
MDCK (Madin-Darby Canine Kidney)	0.1%	0.09%
Solución Penicillin-Streptomycin	8.1%	6.77%

Materiales a granel	Escenario 1 % anual necesario estimado para 4.9 M dosis	Escenario 2 % anual necesario estimado para 4.9 M dosis
Potassium alum (Adyuvante) ²⁶	1.6%	1.36%
Virus	0.0%	0.07%

Fuente: Elaboración propia sobre Contreras-Ropero, J.E.; Ruiz-Roa, S.L.; García-Martínez, J.B.; Urbina-Suarez, N.A.; López-Barrera, G.L.; Barajas-Solano, A.F.; Zuurro, A. A Simulation Analysis of an Influenza Vaccine Production Plant in Areas of High Humanitarian Flow. A Preliminary Study for the Region of Norte de Santander (Colombia). Appl. Sci. 2022, 12, 183. <https://doi.org/10.3390/app12010183>

En cuanto a los recursos humanos, la propuesta se describe en la tabla siguiente. Los puestos que se incorporan, en esta fase III, están marcados en color anaranjado, indicándose, en las celdas verdes, aquellas categorías que incrementan su dotación en esta fase:

Tabla 10: Recursos humanos de la fase III.

Posición Organigrama	Puesto	Escenario 1 Fase III, Producción	Escenario 2 Fase III, Producción
1	Director General, Gerente de Planta	1	1
2	Director de Planta o Director de Operaciones	1	1
3	Director de Planificación	1	1
A	Director financiero	1	1
A1	Técnico en contabilidad	2	2
A2	Técnico en administración	3	3
B	Responsable de calidad	1	1
B1	Responsable de laboratorio	3	2
B2	Técnicos de laboratorio	6	6
C	Jefe de informática	1	1
C1	Informáticos	3	3
D	Responsable de Seguridad, Salud y Medio ambiente	1	1
D1	Peones de recogida y neutralización de residuos	3	2
D2	Experto en vigilancia y seguridad	1	0
E	Jefe de producción fill and finish	1	1
E1	Operario de producción	5	5
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	1	1
F1	Especialista de mantenimiento electromecánico	3	0
F2	Especialista de mantenimiento de infraestructuras	3	1
F3	Ingeniero de automatización para vacunas	1	1
G	Jefe de compras y suministros	1	1
G1	Técnico de compras y suministros	2	2
H	Jefe de almacén y suministros	1	1
H1	Personal carretillero y mozos de almacén	6	5
I	Responsable de servicios generales	1	0
General	Legal y Asuntos externos	1	1
General	Apoyo Administrativo y auxiliares	11	6
Fase II	Técnico de formulación (biólogos y licenciados)	6	4
Fase II	Técnico en Seguridad e Higiene Laboral	2	1
Fase III	Jefe de área de producción	3	3
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) downstream	9	9

²⁶ Adyuvante en la vacuna Panflu (Sinovac) y en Orniflu (Microgen Russia). Tregoning JS, Russell RF, Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):550-564. doi: 10.1080/21645515.2017.1415684. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29232151; PMCID: PMC5861793.

Posición Organigrama	Puesto	Escenario 1 Fase III, Producción	Escenario 2 Fase III, Producción
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) upstream	6	6
	Total Fase III	91	73

Fuente: Elaboración propia. Posición Organigrama según numeración incluida en la ilustración 5 de este texto.

Ver [anexo XIV](#) para la descripción de los puestos.

5 Plan Masa

Un plan masa indica el número y disposición de unidades volumétricas en el predio existente que mejor se adaptan a la concepción de lo que debería ser el proyecto arquitectónico a desarrollar, todo ello tomando en cuenta las normativas municipales, distritales y nacionales referidas a coeficientes de ocupación, uso de suelo, retiros reglamentarios y limitaciones en altura, entre otros.

Atenea y la Secretaria del Salud del Distrito de Bogotá, disponen de dos predios, que aportarían como derecho de uso a BogotáBio, para la implantación del nuevo centro. **La premisa considerada, para este caso base, es la utilización del predio La Felicidad.** A petición de Globesalud y de los posibles socios estratégicos, Atenea y la Secretaria del Salud del Distrito de Bogotá, están realizando diversas actividades con los organismos competentes, para conocer las características de los mismos, su uso según el plan de ordenamiento territorial (POT), las condiciones ambientales y sociales, planes necesarios de mitigación, ... todo ello en aras de valorar la viabilidad de los mismos para la implantación del nuevo Centro. **Un elemento adicional que agrega incertidumbre en el desarrollo del nuestro caso base.**

Para la construcción se propone **un sistema modular**, que asegure un fácil crecimiento futuro para adaptarse a los cambios de la demanda y, acorde con el desarrollo de los contratos de transferencia tecnológica y de conocimiento. Se propone una única estructura tipo hangar, que en ingles se denomina "box in a box o house in a house". El diseño de las instalaciones consta de una serie de módulos,



cada uno de los cuales permite procesar una vacuna específica. Todos ellos operan en unas condiciones específicas de grado de sala blanca, adecuadas para cumplir de los requisitos que establece la normativa y acordes con las guías de buenas prácticas de manufactura (cGMP) aplicables. Este sistema, simplifica los procesos de construcción y equipamiento. Permite que el prediseño pueda ser reproducible y fácilmente escalable.

Fuente: Institut Pasteur de Dakar (IPD): First-Of-Its-Kind Vaccine Manufacturing Facility to Africa.

El estado de arte para los centros de producción farmacología son la utilización del diseño modular y los sistemas de un solo uso. Estos aportan una construcción de instalaciones más flexibles, eficientes y asequibles²⁷. De forma genérica las instalaciones de producción de biológicos se dividen en componentes de proceso,

²⁷ Levine, H. L. et al., Efficient, flexible facilities for the 21st century. BioProcess Int. 2012, 10: 20–30.
Levine, H. L. et al., Single-use technology and modular construction enabling biopharmaceutical facilities of the future. BioProcess Int. 2013, 11, 40–45.

instalación e infraestructura²⁸. Los usos de sistemas modulares reducen la huella de implantación en el predio (reducción de espacio en comparación con las instalaciones tradicionales) y, disminuyen el tiempo de construcción, sobre todo, cuando no se dispone de experiencia en instalación de salas blancas y canalizaciones del sistema de ingeniería. En general se puede afirmar que abarata los costos y el tiempo que transcurre desde el inicio del proyecto hasta que la producción esta lista. En el caso más extremo de utilización de los módulos ya prediseñados, algunos proveedores expresan una reducción de hasta un 50%, valor a considerar con prudencia, por el exceso de demanda, las limitaciones de materias primas y los diseños "ad hoc" requeridos según las necesidades que imponga el socio estratégico.

La metodología de construcción con diseño modular de zona estéril consiste en unidades normalizadas, fáciles de ensamblar, expandir o recolocar (si es preciso). Se configuran con facilidad para soportar presiones tanto positivas como negativas. Sus ventajas principales son:

- Alternativa constructiva muy fácil de utilizar y costo muy competitivo.
- Adaptabilidad.
- Rápido diseño y más rápida instalación (factor crítico en la mayoría de los casos).
- Las zonas diseñadas soportarán cenitalmente los equipos de climatización, ventilación y aire acondicionado (HVAC) sobre plataformas de fácil acceso y con seguridad apropiada.
- Una cobertura, carcasa construida cubrirá las zonas de producción conforme al modelo denominado ("Box in a Box").
- El espacio libre, que se define entre la cota más alta de los equipos de aire (HVAC) y la techumbre superior, es de 3 metros. Para la fase I (incluye área de estacionamiento) se ha diseñado una superficie de 2,935 m² para nuestro proyecto, con un área bruta construida de 4,126 m², dejando un área disponible cubierta de unos 1,050 m² para futura expansión.

Con objeto de adecuar todas las instalaciones a las normativas citadas, principalmente las áreas de control de calidad, producción en áreas estériles e inspección y acondicionamiento secundario final, hemos considerado los siguientes criterios de diseño. Todo ello es un ejemplo de las buenas prácticas de manufactura actuales, vitales para la producción de productos terapéuticos como son las vacunas:

- Flujos de personas.
- Flujos de materiales.
- Evacuación de residuos. Área de descontaminación para residuos sólidos. Sistema para descontaminación de efluentes líquidos.
- Correcto dimensionamiento del sistema de climatización, ventilación y aire acondicionado (HVAC). Unidades dedicadas para cada unidad
- Correcto dimensionamiento de los fluidos estériles utilizados en producción, como: agua para inyección, aire comprimido y nitrógeno / argón.
- Colocación y dimensionamiento de los flujos laminares para garantizar las áreas clasificadas tipo "A".

²⁸ Witcher, MF, and J Odum. 2012. Biopharmaceutical Manufacturing in the Twenty-First Century: The Next Generation Manufacturing Facility. *Pharmaceut. Eng.* 32:10-22.

- Control de los gradientes de presión en cascada descendente desde la zona de llenado de viales a las áreas adyacentes.
- Sistema de esterilización del nitrógeno o argón empleado para "inactivar" los viales previamente a la dosificación.
- Correcto dimensionamiento de los servicios generales necesarios para la fabricación:
 - Agua para Inyección.
 - Agua Purificada.
 - Vapor a presión.
 - Aire comprimido.
 - Sistemas de climatización, ventilación y aire acondicionado (HVAC).
- Correcta selección de los materiales de construcción de las zonas de fabricación, con cuidado especial de la rugosidad de las superficies metálicas (acabado pulido) y las superficies de contacto en las zonas interiores de las zonas estériles. Todo con objeto de evitar acumulación de residuos, facilitar la limpieza, desinfección, esterilización y no obstaculizar los flujos de aire en el interior.
- Selección de los productos de desinfección que se utilizan en los sistemas de limpieza "In Situ" y esterilización "In Situ" (en este caso concreto, peróxido de hidrógeno vaporizado).
- Tecnología de un solo uso cuando corresponda.
- Funciones de apoyo comunes.
- 100% aire fresco para áreas BSL.
- Régimen de presión avanzado con la presión más baja en el pasillo de retorno.
- Control de acceso para todas las esclusas de aire.
- Enfoque basado en el riesgo.

5.1 Controles ambientales

El riesgo de contaminación en zonas estériles es muy grande. Con objeto de minimizarlo, se definen procedimientos de control ambientales. Consisten principalmente en medir las partículas viables y no viables.

Las partículas no viables (NVP; partículas que no contienen ningún microorganismo vivo) se monitorizan con medidores ambientales colocados en las áreas que se quieren controlar. Las medidas almacenadas, en memoria, se utilizan para analizar las tendencias de calidad de las salas, utilizando algoritmos de grandes números.

Las partículas viables (VP; partículas que soportan al menos un microorganismo vivo), se controlan mediante sistemas de captura, se colonizan, para finalmente medirlas. Se colocan, en lugares especificados, placas Petri con productos que favorecen el crecimiento bacteriano, como el agar-agar. Se retiran y después de fomentar el crecimiento en el laboratorio se cuentan las colonias de bacterias que se identifican. En algunos casos, hay que identificar el tipo de microorganismo. También se puede filtrar aire en la zona estéril a través de un filtro, que luego se somete a un procedimiento similar al anterior.

Estos análisis son esenciales para monitorizar la calidad ambiental de las zonas.

Antes de comenzar las operaciones de producción se procede a la validación de la instalación. Se comienza por la cualificación de los equipos y de su operación

(IQ/OQ). A continuación, se llenan viales con medios de crecimiento para analizar el riesgo de contaminación de la instalación y capacitación de los operarios. Estas pruebas se denominan en inglés "Media Fill Challenges". Estos procedimientos se repiten con asiduidad, normalmente cada 6 meses de operación.

El diseño de las instalaciones de producción se divide en tres secciones:

- Áreas de proceso: parte de las instalaciones dedicada al proceso de producción en cada una de sus fases, upstream y downstream.
- Áreas de apoyo al proceso, requisitos adicionales que son importantes para el funcionamiento del proceso mientras se siguen las cGMP. Incluye área de inspección, un área de descontaminación, vestíbulo de acceso, vestíbulo de acceso del personal, sala de equipos auxiliares, área de envasado y etiquetado, instalación de transportadores. (GSK, 2017)
- Servicios: áreas en el emplazamiento y en las instalaciones de producción que incluyen vestuarios, aparcamiento, recepción, seguridad, comedor, etc. (GSK, 2017).

Cada sala blanca de producción, dispone de las instalaciones requeridas, contando con sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) específicos para evitar la contaminación cruzada. Además, cada zona incluirá con una serie de servicios de proceso que permitan reconfigurar la planta y el equipo para satisfacer las necesidades de cualquier requisito específico de desarrollo o fabricación a futuro.

Se ha estimado las áreas de los diferentes espacios, siguiendo una regla empírica²⁹ y verificando las necesidades de cada uno de los locales según posible personal, material requerido, huella necesaria para los equipos y su circulación para operar. A modo de ejemplo, se puede considerar la siguiente relación de espacio, según el uso:

Tabla 11: Regla general para la distribución de superficies en un edificio de producción de medicamentos.

Área	% de distribución en tamaño aproximada
Procesos de soporte (laboratorio, lavado y preparación, esterilización)	5 - 10%
Circulaciones de edificio (pasillos y esclusas de aire)	8 - 17%
Personal (vestuarios, oficinas, ...)	5 - 15%
Manejo de materiales (Almacenes)	5 - 15%
Sistemas mecánicos (HVAC, servicios generales, electricidad,)	35 - 50%
Áreas de producción (fermentación, purificación, tampones / medios)	15 - 20%

Fuente: Technical Transfer, Scale up, Cost of Goods, Supply Chain and Engineering. Siena: Module 3 Lecture Notes. Carrier T.

5.2 Ingeniería

El centro BogotáBio se propone con los siguientes elementos:

- Un área con vestuarios, descongelación y servicios húmedos.
- Un área con salas blancas de producción aséptica.

²⁹ Carrier T. Technical Transfer, Scale up, Cost of Goods, Supply Chain and Engineering. Siena: Module 3 Lecture Notes.

- Una planta técnica transitable.
- Un espacio anexo / edificio para servicios generales (Utilities) aislado de unos 177 m².

5.2.1 Servicios generales

Todos los equipos dimensionados para soportar una producción anual monodosis de 0,5 ml para cada una de las vacunas consideradas, en cada uno de los dos escenarios. Los Equipos a instalar son:

- Transformadores eléctricos. Dos unidades.
- Calderas de generación de vapor. Dos unidades.
- Generador diésel de emergencia de electricidad para soportar la esterilidad de las áreas de salas blancas, al menos, durante 24 horas.
- Compresores de aire para aportar aire de calidad farmacéutica (libre de partículas y de aceite). Dos unidades.
- Sistema de producción de agua purificada por ósmosis inversa. Capacidad para producir 500 l por hora con tanque de almacenamiento de 5,000 l (acero inox. 316-L). Si se precisa, se puede instalar una lámpara de ultravioleta (UV) en el circuito para reducir la biocarga (bioburden).
- Sistema de producción de agua estéril para inyección (WFI) mediante un equipo, por ejemplo, Steris Fin-Aqua. Capacidad de producción de 500 l por hora y tanque de almacenamiento de 5,000 l (acero inox. 316-L extra-pulido). Circuito de agua para inyección aislado y mantenido a 80°C con trazado eléctrico para evitar el crecimiento bacteriano y pirógenos.
- Autoclave de 250 l con sistema compactador y precarga, para esterilizar todos los residuos y convertirlos asimilables a urbanos. Se evita de esta forma el proceso de incineración, contribuyendo a disminuir el impacto medioambiental.

Todos los puntos de suministro, que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado), deberán estar cualificados y controlados según normativa. Se deberá disponer de planos de todos los sistemas para el adecuado control, mantenimiento y actualización de los mismos.

Las tuberías instaladas permanentemente deben identificarse adecuadamente. Esto puede lograrse mediante la identificación de líneas individuales, documentación, sistemas de control informático o medios alternativos. Las tuberías deberán estar situadas de forma que se eviten los riesgos de contaminación del producto intermedio o del API.

Los desagües deben ser de tamaño adecuado y deben estar provistos de un cortocircuito de aire o de un dispositivo adecuado para evitar el drenaje de retorno, cuando proceda.

Se debe proporcionar iluminación adecuada en todas las áreas para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas.

5.2.2 Sistema de climatización, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

Este diseño es CRÍTICO. Esencial para minimizar riesgos de contaminación y aseguramiento de la calidad. Los equipos se colocan en la parte superior de las áreas de producción sobre plataformas accesibles y de seguridad reforzada.

Los equipos son específicos y se calculan para cada espacio dependiendo del número de recirculaciones, renovaciones y tipo de filtros de alta eficiencia (HEPA; high efficiency particulate filters).

La colocación de filtros y rejillas de retorno es importante para la esterilidad de las zonas.

Las sobrepresiones de diseño son: 15 ml de agua para la zona "B" donde se encuentra el flujo Laminar que garantiza Clase "A" en su interior (espacio de llenado de viales); 10 ml de agua para las zonas "B" y 5 ml de columna de agua para las zonas "D".

Los corredores de comunicación con el almacén cuentan con sistemas de acceso de protección estéril (SAS) así como las conexiones con cada zona clasificada. Los cierres pueden ser de desplazamiento o retractiles verticales. En ambos casos automáticos.

Los sistemas de aire permiten controlar temperatura y en lugares definidos también humedad relativa.

Además se instalan en el interior de las zonas estériles de fabricación sistemas de conteo de partículas en el ambiente (partículas viables y no viables).

5.2.3 Agua

Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de los principios activos es adecuada para el uso previsto.

A menos que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la calidad del agua potable. Adicionalmente, se requiere, dos tipos de agua:

- Agua de alta pureza.
- Agua de inyección.

Para asegurar las especificaciones más estrictas para la calidad química y microbiológica del agua, se definirán los parámetros físico-químicos necesarios, el recuento microbiano total, los organismos objetables y/o las endotoxinas. Se debe aplicar la normativa aplicable FDA o EU vigente³⁰.

Se debe incorporar un sistema de desionización continua y un sistema de osmosis inversa.

La utilización de sistemas de canalización en PVDF favorece la limpieza frente al acero inoxidable y requiere un mínimo mantenimiento.

Los equipos y sistemas finales, dependerán de la calidad del agua final recibida, del portfolio y la tecnología.

5.2.4 Aguas residuales y desechos

Las aguas servidas, desechos y otros desperdicios (por ejemplo, sólidos, líquidos o subproductos gaseosos de los procesos de producción) dentro y fuera del edificio y en el área circundante inmediata, deberán eliminarse de manera segura, oportuna e higiénica. Los contenedores y/o tuberías para el material de desecho deberán estar claramente identificados. Se ha previsto un sistema de esterilización de efluentes adicional al sistema de autoclave.

5.3 Laboratorio de control de calidad

Diseño fundamental en una instalación farmacéutica.

³⁰ EU: CPMP position statement on the quality of water used in the production of vaccines for parenteral use (PDF/104.54 KB)

Se han dedicado 230 m² de construcción de los cuales 43 m² son espacio de reserva para futuras ampliaciones.

El Laboratorio consta de una zona de análisis químico (35 m²) y otra de análisis Microbiológico (25 m²).

El laboratorio Microbiológico se clasifica como zona "D" y en él se define un área clasificada "A" para el tratamiento y análisis de placas dedicadas al control ambiental de las zonas estériles.

También se hacen los análisis de esterilidad del producto producido.

En la parte Química se instalan cabinas de flujo laminar y se determinan áreas de trabajo de instrumentación. En esta se instalan los cromatógrafos líquidos (de alta presión (HPLC) y muy alta presión (UPLC)), que reduce mucho los tiempos y elución, mejorando la productividad en los análisis. Cromatógrafos de gases, espectrofotómetros de IR e UV, balanzas y determinación de partículas (coulter-counter o difracción de laser).

5.4 Áreas de producción

La planta se compone de varios módulos. Producción de viales a granel, inspección automática de viales y comprobación de la estanqueidad / integridad del cierre de los viales y acondicionamiento secundario y tres módulos de producción de API.

Genéricamente se compone de los siguientes espacios. La descripción pormenorizada está incluida en documento adicional "Plan Maestro de espacios desglosado":

- Preparación; Formulación; Lavado de viales, Esterilización / Despirogenización; Llenado de viales, Taponado y Capsulado; Almacenamiento de Viales a granel; Inspección automática de viales y comprobación de la estanqueidad (CCI) y empaquetado de los viales.
- Producción de API; Esterilización; Preparación de medios; Upstream; Downstream; Almacenamientos intermedios.

5.5 Seguridad, higiene, medio ambiente y sostenibilidad (EH&SS)

Medidas contraincendios: tanto el almacén como las zonas de fabricación se equipan con sistemas de rociado de agua para extinción de incendios (sprinkles). Se añade un tanque de almacenamiento de agua contraincendios de 200 m³ de agua sin tratar (raw wáter).

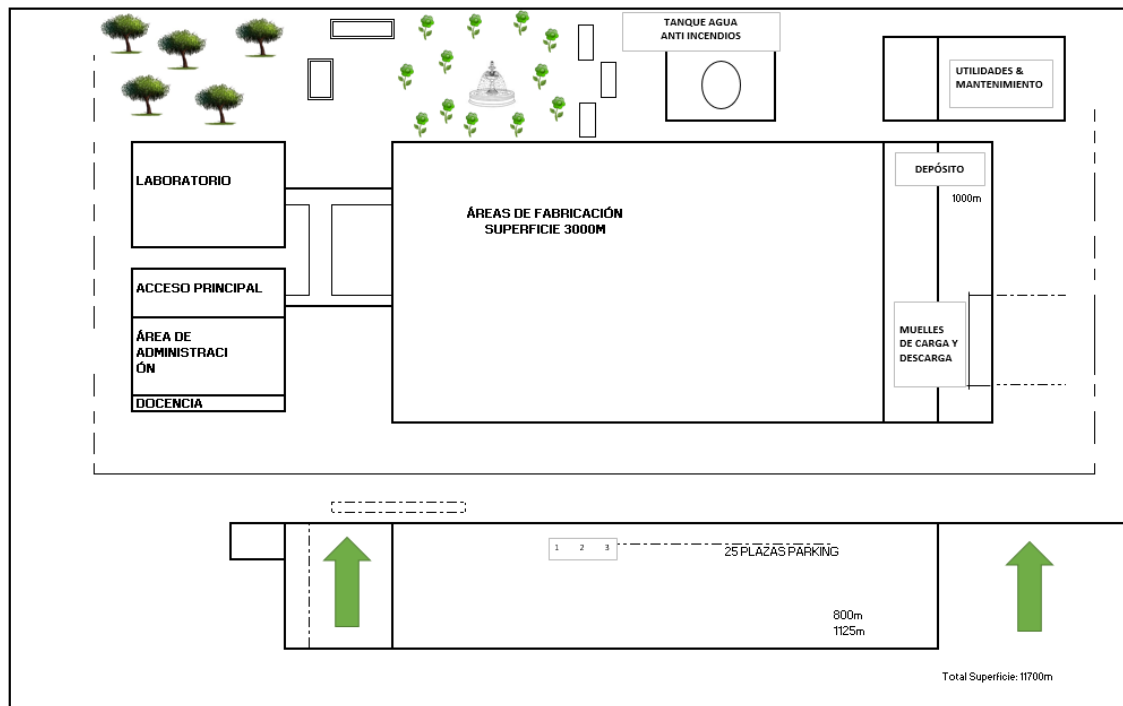
Los residuos de producción se esterilizan en una autoclave para poder clasificarlos como residuos urbanos y evitar su incineración.

Los residuos líquidos se recogerían en un tanque de residuos y se procesarían en la planta de efluentes. Será a discusión, si BogotáBio prefiere contratar un servicio externalizado de gestión de efluentes y residuos bio peligrosos.

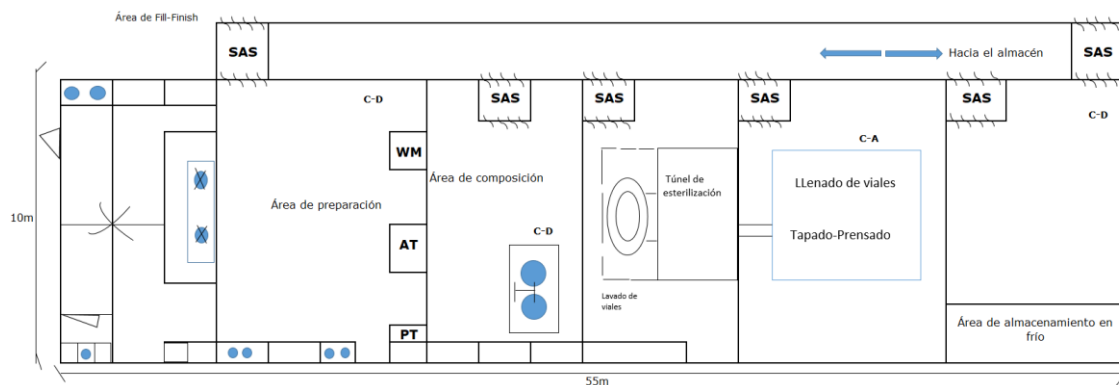
5.6 Esquemas

Se incluyen esquemas de planta y del área de llenado y acabado. Son los dibujos de trabajo para el desarrollo del plan masa, que será interpretados y desarrollados por el equipo de arquitectura. Los m² descritos son orientativos para volumetrías.

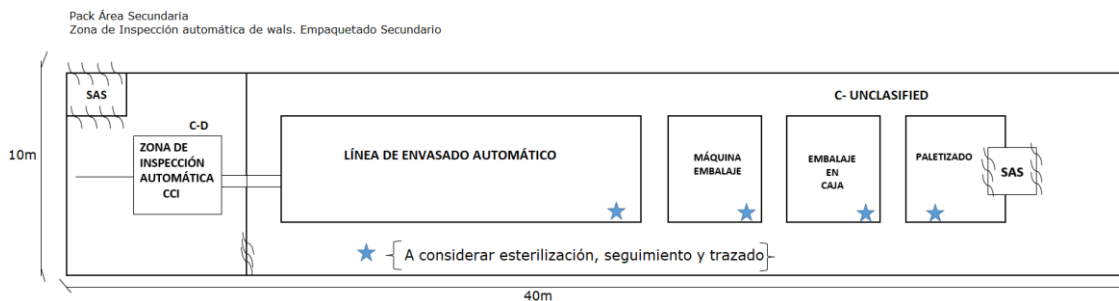
5.6.1 Implantación en el predio



5.6.2 Llenado y acabado (Fill & Finish)



5.6.3 Embalaje



5.7 Cronograma

Existe una variabilidad en los tiempos requeridos para la creación de un nuevo centro de vacunas. Todas las variables y posibilidades descritas con anterioridad condicionan los cronogramas. Adicionalmente, hay que considerar la sobredemanda que actualmente ha producido la pandemia de Covid-19, no solo en el equipamiento requerido en la producción de biológicos, sino en el salto que muchos centros de

producción farmacéutica han dado incluyendo las nuevas exigencias del mercado, como las empresas de CMOs (fabricación por contrato) y los grandes grupos farmacéuticos. Las empresas farmacéuticas, buscan siempre el reequilibrio, cambiando sus procesos con nuevas tecnologías y sistemas informáticos, que les aseguren mayor flexibilidad para adaptarse a los cambios especialmente en el sector de los biológicos, manteniendo la reducción de costos si perder su sostenibilidad a largo plazo, asegurando el retorno de la inversión realizada y aplicando los incrementos de seguridad en los procesos que la normativa y los países requieren.

De todos los escenarios posibles, se han estudiado dos cronogramas después de la puesta en escena a Atenea del producto 3 del grupo 2 y los diversos requerimientos nuevos de demanda solicitados. La premisa indicada por Atenea, consiste en asegurar la construcción de la planta y por tanto, su puesta en marcha de la fase III, antes de 48 meses desde la constitución de BogotáBio, al haber considerado cinco años para el contrato de transferencia de tecnología. También se ha incluido la consideración que el proceso de construcción de la planta incluya el equipamiento y sea una única constructora para todas las fases, bajo la modalidad de un contrato llave en mano. Todo ello sin alterar las premisas de partida que se han considerado en el desarrollo del caso base.

El segundo escenario, que es el que se ha estudiado para los costos, se corresponde con un cronograma de tiempos más cercano a la realidad expresada, por las diferentes empresas que participaron en el proceso de expresión de interés. Tiene en cuenta un desarrollo de las actividades de construcción y operación de siete años, manteniendo el mismo alcance de tiempos para la fase I.

A continuación se comparan un escenario tipo según el modelo tradicional y un escenario tipo para un modelo por módulos:

Tabla 12: Cronograma para la creación del nuevo centro de producción de vacunas mediante sistema tradicional.



Fuente: elaboración propia.

Es una incógnita cuando determinará el socio estratégico la transferencia para la fabricación del API, relacionado con licencia de patentes y para que vacunas. Por tanto, los tiempos indicados, son orientativos

Nuestro escenario, ha considerada que la forma menos compleja y segura para facilitar los tiempos de validación y aprobación del nuevo centro BogotáBio, es la utilización de sistemas modulares y sistemas de un solo uso en los bioprocesos. A continuación, se compara los tiempos requeridos para el proceso de diseño, construcción, equipamiento, validación y puesta en marcha de un centro de producción de vacunas, según método tradicional y los sistemas modulares utilizando una plataforma ágil de bioprocesos donde predomina la tecnología de uso único. El ejemplo, considera un centro de 500 m2 y no incluye el proceso de validación cGMP.

Tabla 13: Diferencias en la creación de un centro de vacunas tradicional o modular.

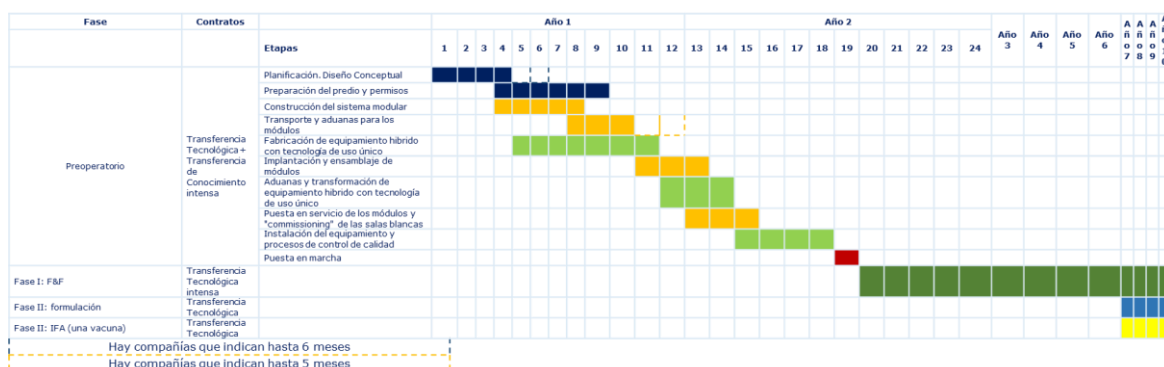
	Tradicional	Modular preconfigurado	Notas
Tiempo necesario para un centro de 500 m2	24	11	La situación actual de sobredemanda, puede alterar los tiempos aquí expuestos, así como las necesidades asociadas al SE y su portafolio.
Diseño	25%	27%	El uso de módulos, preconfigurados, permite el uso de BIM y que la ingeniería esté prediseñada de antemano.
Cimentación	10%	18%	El inicio de la fabricación del centro se produce a la vez, ahorrando un 18% del tiempo en la fase de construcción
Construcción en plaza	45%	-	
Fabricación en proveedor	-	37%	
Transporte a plaza	-	13%	
Puesta en marcha	20%	5%	

Fuente: https://www.cleancubeconcept.com/modular_applications/vaccine-production-unit/

El modularidad en la creación de nuevos centros de producción de vacunas, ofrece en la situación actual, una mejor velocidad de comercialización del producto farmacéutico. Como ejemplo, los sistemas KeyPlant o el sistema KUBio™ de la compañía Cytiva con una solución llave en mano para la producción de vacunas con tecnología ARNm, donde ofrecen disponibilidad en un plazo de 18 meses, frente a los 4 – 5 años utilizando el sistema de construcción tradicional y biorreactores de acero inoxidable.

Es recomendable realizar proyectos de producción de vacunas con diseños que ofrezcan seguridad en cuanto a plazos, calidad y costos. Una de las soluciones es la construcción fuera del emplazamiento definitivo, con fabricación la planta de fabricación del proveedor. Esta modalidad permite, que un 80% del trabajo, se realice en un entorno controlado y, por tanto, se acorten los tiempos de construcción:

Tabla 14: Cronograma para la creación de un nuevo centro de producción de vacunas ARNm mediante sistema modula y tecnología de uso único.



Fuente: Enterprise Solution. KUBio | FlexFactory | Services from Cytiva.

El tiempo de diseño y construcción de la planta al ser más corto con los sistemas modulares, requiere que la transferencia de tecnología y de conocimiento sean más intensas por parte del socio estratégico. Desarrollo que ahora es una incógnita. Igualmente es una incógnita cuando determinará el socio estratégico la transferencia para la fabricación del API, relacionado con licencia de patentes y para que vacunas. Por tanto, los tiempos indicados, son orientativos.

Finalmente, y tras alcanzar el consenso entre las partes, se propone el siguiente cronograma para el proyecto:

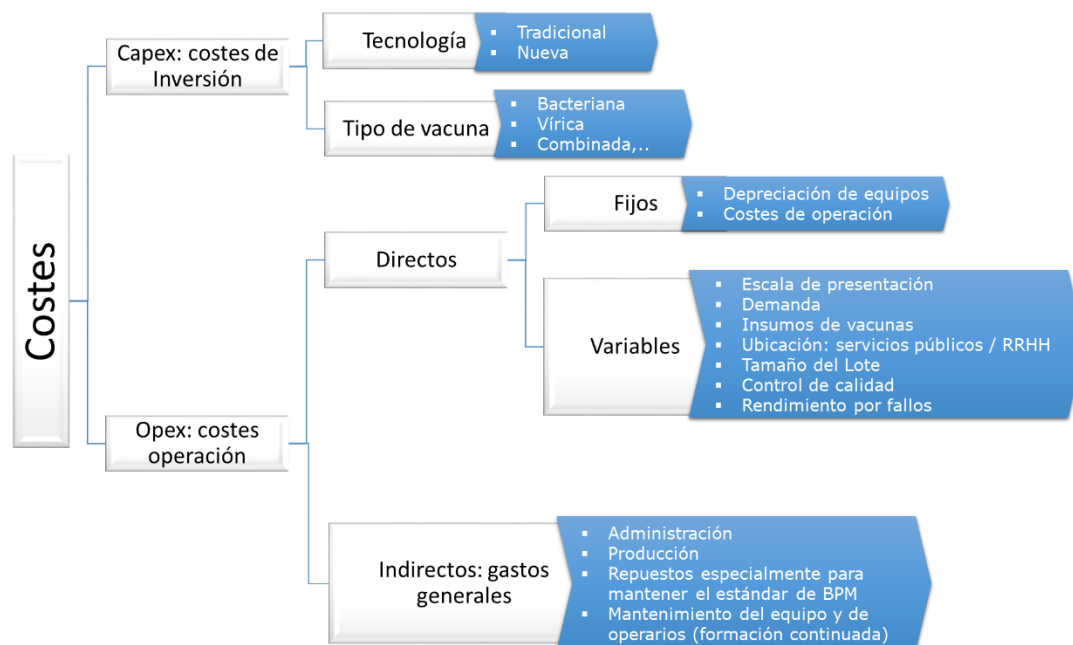
Tabla 15; Cronograma de desarrollo del proyecto BogotáBio

			Año 1				Año 2				Año 3				Año 4				Año 5				Año 6				Año 7			
Según proceso de transferencia de tecnología de otros proyectos tipo		Trimestre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Fase	Contratos	Etapas																												
Preoperatorio	Transferencia Etnológica + Transferencia de Conocimiento intensa	Estudios previos	■																											
		Licitación construcción y Equipamiento. Licitación interventoría		■	■																									
		Construcción y Equipamiento adjudicados				■	■	■	■	■	■	■	■																	
		Puesta en servicio y validación (Fase I)										■																		
Fase I: F&F	Transferencia Tecnológica intensa	Llenado y Acabado del granel recibido											■	■	■	■	■	■												
Fase II: formulación	Transferencia Tecnológica intensa	Formulación de los ingredientes del granel Llenado y Acabado																	■	■	■	■	■							
Fase III: producción API	Transferencia Tecnológica intensa	Producción API Formulación de los ingredientes del granel Llenado y Acabado																						■	■	■	■	■	■	■

Fuente: Elaboración propia UT Durán & Osorio.

6 Costos de inversión y Operación

El estudio de costo utiliza un enfoque basado en el análisis de los factores de costo asociados a la producción de vacunas, que como hemos visto es compleja. Hay varios factores de costo subyacentes a la misma. Estos pueden agruparse ampliamente en gastos de capital (CAPEX) y costos operativos directos e indirectos (OPEX):



Fuente: Gavi, Mercer Management Consulting (2002); Mahima Datla, Understanding vaccine manufacturing

Los costos de inversión se estiman en un 60% del costo total de fabricación³¹. Sin embargo las nuevas tecnologías de producción y la utilización masiva de sistemas de un solo uso están reduciendo y aplazando los costos de capital³².

Por lo general, los costos variables aumentarán a medida que aumente el volumen de producción, mientras que la contribución de los costos fijos disminuirá.

La AACE Internacional³³, en sus guías de estimación de costos, según el tipo de industria, clasifica los diferentes niveles posibles de costos y su rango de incertidumbre. Además, indica la metodología que se debe utilizar para su elaboración y el rango de precisión esperado, dependiendo del nivel de madurez del proyecto. La nueva revisión incluye las instalaciones de la industria farmacéutica y biofarmacéutica, entre otras. Estas instalaciones respaldan la fabricación y el envasado de productos regulados como fármacos o medicinas y suelen combinar la planta de proceso especializada, el embalaje, los servicios públicos y el alcance de gestión de los residuos, con una construcción especializada. La guía considera, que este tipo de industrias, es similar al de otras instalaciones con procesos internos (guías RP 18R-97 y 56R-08), excepto por el nivel de calidad y el control ambiental y de proceso que se requieren. En términos de desarrollo del proyecto, si bien este tipo de proyectos también incluyen una fase de puesta en marcha, esta es más extensa

³¹ Mahoney, R (1990, 2002), Mercer Management Consulting (2002).

³² Levine, H.L. 2010; Sinclair, A. Latham P. Production Economics.

³³ Asociación para el Avance de la Ingeniería de Costos (del inglés Association for the Advancement of Cost Engineering o AACE por sus siglas).

en proyectos de industria farmacéutica, más rigurosa y regulada que las otras plantas, al requerir procesos de calificación y validación. En la tabla siguiente se describen cada una de las clases, según este criterio. Nuestro caso base se corresponde con la clase 4:

Tabla 16: Matriz de clases de estimación de costos según AACE.

Clase de estimación	Características Primarias	Características Secundarias		
	Nivel de madurez de los entregables del proyecto (Expresado como % de la definición completa)	Uso Final (Propósito típico del estimado)	Metodología (Método típico de la estimación)	Rango esperado de precisión (Rango típico +/- relativo a un índice)
Clase 5	0% a 2%	Área funcional o Concepto a definir	Espacio funcional, factores de capacidad, factores de equipo, modelos paramétricos, juicio o análogos	L: -20% a -50% H: +30% a +100%
Clase 4	1% a 15%	Estudio esquemático o estudio conceptual	Modelos paramétricos o basados por equipos	L: -15% a -30% H: +20% a +50%
Clase 3	10% a 40%	Desarrollo del proyecto, autorización de presupuesto, factibilidad	Costos unitarios semidetallados con partidas individuales a nivel de conjunto	L: -10% a -20% H: +10% a +30%
Clase 2	30% a 75%	Control o licitación semidetallada	Costo unitario con cantidad ajustada y detallada	L: -5% a -15% H: +5% a +20%
Clase 1	65% a 100%	Estimación para chequeo u Licitación, orden de cambio	Costo unitario con cantidades detalladas	L: -3% a -10% H: +3% a +15%

Fuente: <https://library.aacei.org/pgd01/pgd01.shtml>.

L=Low, bajo H= high, alto.

En resumen, las diferentes fases de desarrollo de un nuevo centro de producción de fármacos, tiene diferentes grados de incertidumbre⁶³:

- El estudio conceptual, donde se busca poner en contexto el diseño de la instalación, los plazos necesarios y la estimación de un costo de inversión tiene una incertidumbre del +/- 30%.
- **El diseño de ingeniería básica** permite un desarrollo del proyecto que posibilita un costo de inversión con una precisión de +/- 10%. En la mayoría de los casos, después de la ingeniería básica, se puede tomar una decisión de inversión, dado el nivel suficiente de seguridad en el CAPEX.

La utilización de sistemas de construcción modular, junto con la utilización de sistemas de un solo uso, permite una reducción de los costos de inversión. Estos pueden llegar al 50%, si se utilizan sistemas modulares preconfigurados, frente a sistemas tradicionales³⁴, aunque tiene el inconveniente que no permite muchas variaciones de diseño a la configuración estándar o las mismas si se incluyen, son extremadamente caras.

6.1 Costos de Inversión

³⁴ Enterprise Solution. KUBio | FlexFactory | Services from Cytiva.

Estimado los valores medios de costos de diversas plantas realizadas en el área LATAM³⁵, y ajustando a los m2 construidos según el Plan Masa propuesto en el caso base que se presenta, así como el porfolio y su demanda, la estimación del Capex para el nuevo centro BogotáBio es para ambos escenarios de demanda es:

Etapas	Cálculos		\$USA				
			Fase preoperativa	Fase I	Fase II	Fase III	Total
Estudios previos	Fase 0	2%-4%	\$ 396,409				\$ 396,409
Construcción + instalaciones + ingeniería + proyecto definitivo	Incluye equipamiento de obra		-	\$ 10,148,763	\$ 1,298,089	\$ 7,492,691	\$ 18,939,543
Puesta en servicio y validación	Incluye IQ/OQ		-	\$ 751,959	\$ 95,776	\$ 547,349	\$ 1,395,084
AIU (Administración, imprevistos y utilidad)	20% sobre precio de construcción		-	\$ 2,029,753	\$ 259,618	\$ 1,498,538	\$ 3,787,909
Total Infraestructura			\$ 396,409	\$ 12,930,475	\$ 1,653,483	\$ 9,538,578	\$ 24,518,945
Equipamiento escenario 1 y 2	Valor medio de rango mínimo y máximo			\$ 10,500,000 (1)	\$ 2,500,000	\$ 19,000,000	\$ 32,000,000
Total inversión escenario 1 y 2				\$ 23,430,475	\$ 4,153,483	\$ 28,538,578	\$ 56,518,945

(1) El valor estimado está comprendido entre \$8.5 millones USA a \$12.5 millones USA.

Los estudios previos incluyen la realización de los estudios y proyectos preliminares para la solicitud de oferta a proveedores. Estudios preoperativos: estudio topográfico, social y ambiental, básico de ingeniería y arquitectura. Otros estudios previos para la licitación.

³⁵ Chile, Argentina, México.

Los costos de construcción + instalaciones + ingeniería + proyecto definitivo

son el costo de adquirir e instalar todo el equipo fijo para operar la planta; es el costo asociado con la construcción de la planta en sí. Esto incluyen los costos de compra y envío de equipos fijos, costos de terreno, infraestructura, tuberías, y cualquier otro material necesario para la construcción de la planta. También incluyen cualquier tarifa asociada con la construcción, como permisos, seguros o alquiler de equipos; incluso si estos elementos no son necesarios una vez que la planta esté operativa.

Para el cálculo de las instalaciones específicas, si no hay mucha información disponible, una regla general es usar considerar que suponen el 40% del costo interno de planta. Sin embargo, como se conoce el sitio exacto de implantación, el predio La Felicidad, así como el diseño de la planta según el plan Masa propuesto, se ha estimado un valor inferior al 25%.

El valor de referencia, así como el empleado, en la estimación de los costos de construcción de las salas blancas, está reflejado en la tabla siguiente:

Tabla 17: Costos/m2 según el grado de la sala blanca a incorporar en el centro BogotáBio.

Modular / pre-ensamblada e instalada en sitio \$USA			Valor considerado
Grado de sala blanca (1)	Costo/m2 para espacios < 50 m2	Costo/m2 para espacios de 50 a 240 m2	
A (ISO 5)	5300 - 7000	4300 - 5900	\$5,918
B (ISO 5)	4300 - 6000	3300 - 4900	\$5,100
C (ISO 7)	3800 - 5400	2700 - 4300	\$4,300
D (ISO 8)	3300 - 4900	2300 - 3800	\$3,350

Fuente: Compass International y Consulta a Expertos.

(1) Para conocer la relación entre los requerimientos de sala blanca según normativa< ISO y normativa FDA, ver [anexo VII](#).

6.2 Costo de Operación

Las consideraciones típicas para el cálculo del costo del producto son

Parámetro	Costo AFI	Costo producto	Costo Embalaje
General	Los principales factores que influyen en el costo de la AFI son el rendimiento y la escala del proceso	La mayor contribución a los costos de producto es la utilización de las instalaciones.	El mayor contribuyente a los costos de envasado es el material de envasado primario (por ejemplo, vial, jeringa)
Materiales	El material y los consumibles constituyen la mayor parte del costo variable de la producción a granel.	Los materiales y los consumibles estándar contribuyen poco. Los adyuvantes especiales suponen un incremento adicional	Las vacunas liofilizadas pueden requerir dos viales (API y diluyentes) y el proceso es costoso.
Operación	Contribución global relativamente pequeña para las instalaciones automatizadas; gran contribución para los equipos con sistemas de un solo uso	Contribución global relativamente pequeña.	El tamaño y las configuraciones de las series de embalaje pueden convertirse en un factor determinante del costo debido a los cambios a lo largo del tiempo
Gestión	Principalmente de carácter fijo, pero no contribuye en gran medida.	Principalmente fijos (impuestos, servicios públicos, mantenimiento, etc.) y	

Parámetro	Costo AFI	Costo producto	Costo Embalaje
		puede contribuir en gran cuantía	
Escalabilidad ³⁶	Los aumentos de escala pueden reducir el costo por unidad: $(COGS2/COGS1) = (Scale\ 1/Scale\ 2)(\sim 0.4)$	La depreciación puede suponer un costo significativo por dosis	

COG: Costo de bienes.

6.2.1 Costos estimados del personal

El salario mínimo legal (SMMLV) para el 2023 en Colombia quedó en \$1'160.000 COP mensuales, un crecimiento del 16% con respecto al año anterior, y la mayor subida de los últimos 22 años. Para aquellos trabajadores que devenguen hasta dos salarios mínimos, este valor se incrementa en \$140.606 COP en concepto de auxilio de transporte (12,12% del valor del salario mínimo).

Otros conceptos que incrementa la retribución salarial (los pagos no constitutivos de salario están limitados al 40% del total de la remuneración) son:

- Los **incrementos por antigüedad** a que se refieren los artículos 49 y 97 del Decreto 1042 de 1978).
- **Gastos de representación:** son los recursos o pagos que el empleador hace al trabajador, para ser utilizado en el desarrollo de sus actividades, especialmente a los que se dedican a la actividad comercial o de relaciones públicas.
- **La prima técnica.** Es un reconocimiento del nivel de formación técnico-científica de los empleados cuyas funciones demandan la aplicación de conocimientos altamente especializados. Esta prima solo podrá ser asignada a aquellos funcionarios con especial preparación o experiencia que desempeñen los cargos de profesional especializado o de investigador científico. En casos excepcionales dicha prima podrá ser otorgada a profesionales especializados que desempeñen empleos correspondientes a los niveles ejecutivo o asesor. La prima técnica se pagará mensualmente y constituye factor de salario, no pudiendo exceder el cincuenta por ciento de la remuneración básica mensual de quien vaya a percibirla. El derecho a percibir prima técnica es incompatible con el de recibir gastos de representación.
- **Auxilio de transporte.** Este auxilio se percibirá por los empleados cuya retribución mensual sea inferior a 2 SMMLV. No habrá lugar a este auxilio cuando la entidad preste servicio de transporte a sus empleados.
- **Auxilio de alimentación:** consiste en un beneficio que se le puede entregar a trabajadores para ayudarles a cubrir la compra de víveres. Las empresas privadas, pueden entregar a sus colaboradores un auxilio de alimentación como parte de sus programas de beneficios laborales, pero no están obligados a hacerlo. En el caso de entes público, es obligación incluir este auxilio en el salario de los funcionarios que ganen hasta \$2.039.956 COP/mes en el año 2022, teniendo este subsidio un valor \$72.749 pesos, llegando a los \$112.185 COP para los servidores del Ministerio de Tecnología de la información y las Comunicaciones (Decreto 473 de 2022).

³⁶ Makenga Geoffrey, Bonoli Stefano, Montomoli Emanuele, Carrier Trent, Auerbach Joachim. Vaccine Production in Africa: A Feasible Business Model for Capacity Building and Sustainable New Vaccine Introduction. Frontiers in Public Health. 2019. Doi: 10.3389/fpubh.2019.00056

- **Bonificación de servicios prestados:** bonificación que se reconocerá y pagará al empleado (según artículo 1 del Decreto 1042 de 1978) cada vez que cumpla un año continuo de labor en una misma entidad oficial. Será equivalente al cincuenta por ciento (50%) del valor conjunto de la asignación básica, los incrementos por antigüedad y los gastos de representación, que correspondan al funcionario en la fecha en que se cause el derecho a percibirla, siempre que no devengue una remuneración mensual por concepto de asignación básica y gastos de representación superior a dos millones treinta y nueve mil novecientos cincuenta y seis pesos (\$2.039.956) moneda corriente.
- **Prima de servicios:** es una prestación social que debe ser otorgada por los empleadores a los trabajadores como una **compensación, dados los beneficios que generan en la prestación del servicio**, y, a su vez, como un reconocimiento del valor social y económico que representa el trabajo. Se otorga a los trabajadores dependientes 2 veces al año y **equivale a un salario mensual por cada año laborado**³⁷. La prima de servicios **no debe ser liquidada para los trabajadores que perciben salario integral** (esto es, el equivalente a 13 SMMLV, que en 2023 es de \$15.080.000 COP).
- **Prima de vacaciones:** es el equivalente a quince días de salario por cada año de servicio. Se trata de un beneficio legal o prestación social a la que tienen derecho únicamente los empleados públicos y trabajadores oficiales, por tanto no aplica a los trabajadores del sector privado.
- **Prima de navidad:** esta prima será equivalente a un mes del salario que corresponda al cargo desempeñado al treinta de noviembre de cada año. La prima de navidad está compuesta por la totalidad de los factores que constituyen la retribución mensual (asignación básica mensual + gastos de representación + prima técnica + auxilios de alimentación y transporte + prima de servicios y de vacaciones + bonificación por servicios prestados + los incrementos de remuneración).

En Colombia se diferencia el salario integral del Salario Nominal, cuyas principales diferencias son:

- **Salario integral:**
 - De aplicación a perfiles profesionales con un perfil laboral alto, como directivos o gerenciales.
 - Incluye todos los conceptos retributivos: prestaciones, recargos y beneficios (horas extras, dominicales, festivos, cesantías, horas nocturnas, ...).
 - Es equivalente a 13 salarios mínimos; 10 SMMLV como retribución + 3 SMMLV como prestaciones. En 2023 asciende a \$15.080.000 COP (\$11.600.000 + \$3.480.000).
 - No todos los sueldos que superen los \$15.080.000 COP son integrales, pues esto depende de lo que se estipule en el contrato entre el empleador y el empleado.
 - Se compone de 13 salarios al año.
- **Salario Nominal:**

³⁷ Como mínimo se considerará la retribución mensual como la suma de La asignación básica mensual + El auxilio de transporte + El subsidio de alimentación + la bonificación por servicios prestados.

- Incluye de forma adicional todas las prestaciones por ley: cesantías, primas, extras, ...
- Permite realizar un mayor aporte a la Seguridad Social (pensión y salud), ya que en el integral estos aportes se realizan sobre el 70% del salario (factor de ingreso).
- Se compone de 14 salarios al año.

El salario ordinal o nominal sale más costoso para la empresa, pero es más beneficioso para el empleado.

La retribución del personal que realizará su trabajo en BogotáBio se realizará teniendo en cuenta varios aspectos como son:

- Si se trata de personal nacional o de personal extranjero.
- Si se le aplicarán las condiciones salariales nacionales o bien aquellas de uso en empresas biotecnológicas de ámbito internacional.
- Considerando que BogotáBio es una empresa de economía mixta, si se le aplicará a su personal las tablas salariales de empresas públicas o privadas.

El personal directivo y responsable de este tipo de empresas percibe una retribución fija en función de su perfil y experiencia requerida, además de un bonus anual equivalente al 30% de su retribución total anual por logro de objetivos, y un Incentivo de Largo Plazo (LTI por sus siglas en inglés) que puede llegar a ser del 40% del total del salario anual. Se trata, por tanto, de salarios nominales.

En cuanto a los costos de empresa (costos que asume el empleador), estos son equivalentes al 25% de la retribución del profesional, por lo que se trata de un valor adicional a la retribución que percibe cada trabajador).

Con esta base, y teniendo en cuenta la complejidad del cálculo salarial, así como que el mismo está sujeto a negociación entre las partes, se procede a realizar una estimación de costos salariales como parte de este entregable, a partir de las tablas de salarios básicos mensuales de aplicación a las Empresas Industriales y Comerciales y Sociedades de Economía Mixta y que corresponden al Decreto 473 de 2022 (extraídas de https://www.funcionpublica.gov.co/web/eva/decretos_salariales, sin datos de 2023). Comparadas las asignaciones básicas mensuales de 2021 y 2022, se observa un incremento del 7.3% en los todos los niveles, si bien se incrementa dicho valor en un 7.6% en el caso del técnico del grado 1 y del 10.1% del asistencial de grado 5.

Tabla 18: Asignaciones básicas mensuales aplicables a 1 de enero de 2022. En COP.

GRADO	DIRECTIVO	ASESOR	PROFESIONAL	TÉCNICO	ASISTENCIAL
1	3,638,046	3,550,512	2,143,616	1,000,000	
2	4,068,457	3,839,479	2,369,490	1,000,068	
3	4,295,945	4,190,104	2,476,410	1,123,315	
4	4,566,052	4,768,833	2,607,609	1,190,237	
5	4,683,553	4,891,258	2,758,356	1,266,165	1,000,000
6	4,891,258	5,538,344	2,854,405	1,523,922	1,026,348
7	5,183,730	6,183,280	2,995,712	1,623,878	1,123,315
8	5,298,053	6,766,728	3,144,660	1,665,038	1,190,237
9	5,494,432	7,111,364	3,280,023	1,832,406	1,266,165
10	5,902,590	7,394,917	3,391,945	1,917,516	1,391,661
11	5,994,140	7,775,515	3,534,752	2,021,496	1,502,136
12	6,183,280	8,166,650	3,750,184	2,143,616	1,612,900
13	6,450,957	8,953,897	4,063,165	2,285,992	1,665,038
14	6,798,474	9,451,323	4,348,155	2,369,490	1,701,514
15	6,939,914	9,645,768	4,807,338	2,476,410	1,754,400

GRADO	DIRECTIVO	ASESOR	PROFESIONAL	TÉCNICO	ASISTENCIAL
16	7,035,874	10,598,987	5,182,990	2,798,005	1,832,406
17	7,420,592	11,710,044	5,451,582	2,995,330	1,871,103
18	8,036,755	12,710,497	5,871,080	3,291,615	1,917,516
19	8,654,300		6,315,248		1,966,979
20	9,516,676		6,798,215		2,028,092
21	9,647,021		7,245,775		2,113,446
22	10,674,969		7,793,061		2,242,757
23	11,724,758		8,234,287		2,476,410
24	12,651,712		8,879,305		2,701,048
25	13,641,341				2,995,712
26	14,350,689				3,258,955
27	15,062,183				
28	15,901,409				

Fuente: Decreto 473 de 2022. Departamento Administrativo de la Función Pública. República de Colombia.

Según se recoge en las diferentes versiones de este decreto, a ningún empleado a quien se aplique el presente título tendrá una asignación básica mensual inferior a la correspondiente al grado 05 de la escala del nivel asistencial.

Con esta base, se procede a actualizar las asignaciones básicas mensuales del año 2022 un 8%, salvo en las posiciones cuya asignación está por debajo del SMMLV de 2023, que se incrementan el 16% de subida de dicho SMMLV.

Tabla 19: Actualización de las asignaciones básicas mensuales a 2023. En COP.

GRADO	DIRECTIVO	ASESOR	PROFESIONAL	TÉCNICO	ASISTENCIAL
1	3,929,089.7	3,834,553.0	2,315,105.3	1,160,000.0	-
2	4,393,933.6	4,146,637.3	2,559,049.2	1,160,078.9	-
3	4,639,620.6	4,525,312.3	2,674,522.8	1,213,180.2	-
4	4,931,336.2	5,150,339.6	2,816,217.7	1,285,456.0	-
5	5,058,237.2	5,282,558.6	2,979,024.5	1,367,458.2	1,160,000.0
6	5,282,558.6	5,981,411.5	3,082,757.4	1,645,835.8	1,190,563.7
7	5,598,428.4	6,677,942.4	3,235,369.0	1,753,788.2	1,213,180.2
8	5,721,897.2	7,308,066.2	3,396,232.8	1,798,241.0	1,285,456.0
9	5,933,986.6	7,680,273.1	3,542,424.8	1,978,998.5	1,367,458.2
10	6,374,797.2	7,986,510.4	3,663,300.6	2,070,917.3	1,502,993.9
11	6,473,671.2	8,397,556.2	3,817,532.2	2,183,215.7	1,622,306.9
12	6,677,942.4	8,819,982.0	4,050,198.7	2,315,105.3	1,741,932.0
13	6,967,033.6	9,670,208.8	4,388,218.2	2,468,871.4	1,798,241.0
14	7,342,351.9	10,207,428.8	4,696,007.4	2,559,049.2	1,837,635.1
15	7,495,107.1	10,417,429.4	5,191,925.0	2,674,522.8	1,894,752.0
16	7,598,743.9	11,446,906.0	5,597,629.2	3,021,845.4	1,978,998.5
17	8,014,239.4	12,646,847.5	5,887,708.6	3,234,956.4	2,020,791.2
18	8,679,695.4	13,727,336.8	6,340,766.4	3,554,944.2	2,070,917.3
19	9,346,644.0	-	6,820,467.8	-	2,124,337.3
20	10,278,010.1	-	7,342,072.2	-	2,190,339.4
21	10,418,782.7	-	7,825,437.0	-	2,282,521.7
22	11,528,966.5	-	8,416,505.9	-	2,422,177.6
23	12,662,738.6	-	8,893,030.0	-	2,674,522.8
24	13,663,849.0	-	9,589,649.4	-	2,917,131.8
25	14,732,648.3	-	-	-	3,235,369.0
26	15,498,744.1	-	-	-	3,519,671.4
27	16,267,157.6	-	-	-	-
28	17,173,521.7	-	-	-	-

Fuente: elaboración propia a partir de datos extraídos del Decreto 473 de 2022. Departamento Administrativo de la Función Pública. República de Colombia.

En el caso de la Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología "ATENEA", las asignaciones básicas mensuales para el año 2022 se incluyen en la siguiente tabla:

Tabla 20: Asignaciones básicas ATENEA. 2022. En moneda COP.

GRADO	DIRECTIVO	ASESOR	PROFESIONAL	TÉCNICO
1	9,127,423	8,430,713	3,831,647	2,434,050
2	11,561,401	9,127,423	4,743,483	2,718,512
3	13,354,173	11,345,602	5,715,731	
4	15,801,722		7,483,917	

Fuente: Acuerdo No. 011 de 2022 (23 de mayo) "Por el cual se fija el incremento salarial para la vigencia fiscal 2022, para los empleados públicos del a Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología ATENEA"

Se trata de asignaciones mensuales básicas correspondientes a personal fijo en jornada completa.

A fin de facilitar la estimación de los costos salariales de la nueva planta de vacunas, **se procederá a aplicar las retribuciones de ATENEA, actualizadas al 2023** con un incremento del 7.2% conforme a lo aplicado en los años anteriores.

Tabla 21: Asignaciones básicas ATENEA. Actualizado a 2023 (+7.2% sobre 2022).

GRADO	DIRECTIVO	ASESOR	PROFESIONAL	TÉCNICO
1	9,784,597	9,037,724	4,107,526	2,609,302
2	12,393,822	9,784,597	5,085,014	2,914,245
3	14,315,673	12,162,485	6,127,264	
4	16,939,446		8,022,759	

Fuente: elaboración propia a partir de Acuerdo No. 011 de 2022 (23 de Mayo) "Por el cual se fija el incremento salarial para la vigencia fiscal 2022, para los empleados públicos del a Agencia Distrital para la Educación Superior, la Ciencia y la Tecnología ATENEA"

Otras referencias de bases salariales de Colombia son los estudios que reportan oficinas de headhunters como Michael Page o Hays. El Estudio de Remuneración 2022 en Colombia, elaborado por Michael Page ofrece las siguientes franjas salariales según sector (seleccionadas únicamente las categorías equivalentes a las previstas en la planta de vacunas de BogotáBio y correspondiente a empresas medianas).

Sector	Posición	Salario bruto min.	Salario bruto máx.
Finanzas y contabilidad (healthcare)	Gerencia administrativa y financiera	14 mill.	35 mill.
	Accounting Controller	13 mill.	23 mill.
	Director financiero	22 mill.	60 mill.
	Contador General / Gerencia Contable (Blingüe)	13 mill.	19 mill.
	Contador Senior Bilingüe	6 mill.	9 mill.
	Gerencia / Dirección de Tesorería	11 mill.	24 mill.
Healthcare & Life Sciences	Dirección / Gerencia de Acceso	25 mill.	30 mill.
	Gerencia de Línea / Gerencia de Producto	18 mill.	22 mill.
	Especialista de Asuntos Regulatorios	13 mill.	16 mill.
	Dirección Técnica, Regulatoria y de Calidad	14 mill.	20 mill.
	Business Intelligence Manager	12 mill.	18 mill.

Sector	Posición	Salario bruto min.	Salario bruto máx.
Ingeniería y manufactura (sector farmacéutico)	Gerencia de Operaciones / Manufactura	30 mill.	34 mill.
	Gerencia de Planta / Producción	18 mill.	24 mill.
	Gerencia de Calidad	13 mill.	18 mill.
	Gerencia de Mantenimiento	13 mill.	18 mill.
	Jefatura de Planta / Producción	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de Calidad	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de Mantenimiento	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de Mejora Continua	8 mill.	13 mill.
	Gerencia de HSE	18 mill.	25 mill.
	Jefatura de HSE	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de Planeación de la Producción	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de proyectos	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de Planeación y Confiabilidad de Mantenimiento	8 mill.	13 mill.
Logística (sector farmacéutico)	Gerencia de Almacenamiento	13 mill.	18 mill.
	Jefatura de Logística	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de almacenamiento	8 mill.	13 mill.
	Jefatura de compras	7 mill.	10 mill.
	Gerencia de Planeación de Demanda	15 mill.	24 mill.
	Gerencia de operaciones	14 mill.	25 mill.
	Pricing Analyst	3 mill.	6 mill.
Tecnología / Digital	Technology / Engineering	20 mill.	30 mill.
	Product & Design	18 mill.	30 mill.
	Técnico especialista en SAP	15 mill.	18 mill.
	SO / Dirección de Ciberseguridad	25 mill.	35 mill.
	Ingeniería SOC	16.5 mill.	22 mill.

Fuente: información extraída de Estudio de Remuneración 2022 Colombia. Michael Page.

Las tablas del estudio de remuneración 2023 de PageGroup, correspondientes a Healthcare & Life Sciences, diferencian la retribución según el tamaño de la empresa (grande, mediana y pequeña), con significativas diferencias salariales. Como ejemplo de márgenes correspondientes a la industria Farmacéutica se incluye la siguiente tabla para la misma categoría (Gerencia General).

Tabla 22: Comparación salarial de la posición de Gerencia General según tamaño de empresa. Industria farmacéutica. Salario mensual en COP.

Tamaño empresa	Salario bruto min	Prestación salario bruto min	Total salario bruto min.	Salario bruto max,	Prestación salario bruto max.	Total salario bruto max.
Grande	60,000,000	15,110,240	75,110,240	120,000,000	30,222,480	30,044.50
Mediana	40,000,000	10,074,160	50,074,160	60,000,000	15,111,240	15,022.25
Pequeña	35,000,000	8,814,890	43,814,890	45,000,000	11,333,430	11,266.69

Fuente: elaboración propia (columna verde) a partir de información extraída de estudios de Remuneración HLS 2023.

Como se observa, la disparidad de salarios es amplia, así como los criterios para aplicar uno u otro.

6.2.2 Procedimiento de cálculo de costos

6.2.2.1 Insumos

Como se ha definido en el glosario, los insumos considerados son los consumibles y las materias primas.

Las premisas de partida para el cálculo son:

- En las vacunas con tecnología ARNm, entre el 60% - 75% del peso del costo de operación, se corresponde con las materias primas y los consumibles³⁸. No así, en el resto de las tecnologías, donde el mayor peso de los costos de operación son el resto de partidas, especialmente las correspondientes a los servicios públicos.
- El costo de materia prima para producir 100 Millones de dosis de vacuna ARNm de Moderna y de Pfizer³⁹ es el siguiente:

Vacuna	Costo anual de materia prima \$USA	\$USA x dosis
Moderna	\$59,512,377	\$0.6
Pfizer	\$17,463,204	\$0.17

El costo del vial de borosilicato grado I de 2 ml para llenado de vacunas tiene un costo que puede variar entre \$0.4 USA a \$0.92 USA. Antes de la pandemia el costo se situaba entre \$0.21 –\$ 0.35 USA; durante la pandemia ha llegado a un costo superior a \$1 USA. Consideramos que cuando el centro se ponga en marcha, el valor del costo del vial se asemejará más a la situación pre-pandemia, pero estará muy condicionado por la cantidad de compra final a adquirir (el escenario 2 supone un 85.088% menos de viales que el escenario 1).

- Los costos de las vacunas, en el PAI de Colombia son los reflejados en la tabla siguiente. Estos se comparan con el costo que tiene según PAHO, para las vacunas seleccionadas del portafolio del Centro BogotáBio (ver [anexo XV](#)):

			PRECIO POR DOSIS (\$USD) PAI		PAHO \$USD	
VACUNA					Min.	Max.
COVID-19			5.4		8	29
Neumococo			11.76		9.44	11.76
Influenza	Estacional	-	1.485		1,385	1.485
Pedriático						
Influenza	Estacional	-	2.97		2.97	3.7
Adulto						

El mayor costo, correspondiente a la vacuna de Moderna, se ha descartado al considerar que existen otras vacunas como la de Pfizer o CureVac, con precios más baratos, o Walvax, es decir los microgramos de principio activo son

³⁸ <https://www.biopharmservices.com/vaccine-manufacturing-how-will-supply-chain-complexity-effect-a-distributed-vaccine-manufacturing-network/#:~:text=Capital%20installation,%2D4000L%20single%2Duse%20bioreactors.>

³⁹ https://msfaccess.org/sites/default/files/202109/COVID19_TechBrief_Process_cost_modelling_ENG.pdf

inferiores, por ejemplo, la vacuna de Walvax tiene (15 µgr⁴⁰) frente al de Moderna (100 µgr).

- A partir del costo de la materia prima de la vacuna COVID, se determinan los valores para las vacunas de influenza y neumococo, estableciendo la relación entre el precio de materia prima y venta de la vacuna COVID, y los precios de venta de las otras dos vacunas del portafolio. Este valor se puede aplicar al costo máximo / mínimo de la materia prima para la vacuna de COVID ARNm:

Vacuna	Valor mínimo	Valor mínimo		
COVID ARNm	\$0.17	\$0.6		
	Valor relativo entre vacuna ARNm y otras vacunas		Costo aplicado sobre valores relativos	
	Min.	Max.	Min.	Max.
Neumococo	18,0%	47,00%	0.25	0.88
Influenza Ad.	-54%	-62,9%	0.08	0.28
Influenza Ped.	-81.4%	-82.7%	0.029	0.11

(Los valores tachados, son los que se han desechado para los cálculos)

Así, el valor de materia prima para la vacuna de neumococo varía de \$0.25 a \$0.88. Y para la vacuna de influenza de adultos de \$0.08 a \$0.28 y para la pediátrica de \$0.029 a \$0.032. Según los datos analizados, y considerando las diferencias del principio activo, se tomó un valor medio de \$0.45 USA por dosis para COVID de materia prima y en correspondencia, manteniendo el mismo peso de valor relativo, calculado de la tabla anterior, se estimó el costo de dosis para la materia prima de la vacuna de Neumococo a \$0.59 USA y el de influenza a \$0.18.

Para la fase I se han aplicado dichos valores de materia prima y el costo del consumible, para cada una de las demandas:

Fase I	Costo \$ USA Esc. 1	Escenario 1 (21.1 M dosis)			Escenario 2 (11.4 M dosis)			Costo \$ USA Esc. 2
		COVID	Influz.	Neum.	COVID	Influz.	Neum.	
Consumible	\$0.72	\$10.057	\$3.545	\$1.664	\$3.284	\$4.223	\$1.408	\$0.78
	\$0.97	\$13.533	\$4.771	\$2.239	\$4.334	\$5.573	\$1.858	\$1.03
COVID	\$0.45	\$6.255			\$1.89			\$0.45
Influz.	\$0.59			\$1.357			\$1.062	\$0.59
Neum.	\$0.18		\$0.882			\$0.972		\$0.18
Total insumos								
Min.	\$23.76	\$16.312	\$4.427	\$3.021	\$5.174	\$5.195	\$2.470	\$12.839
Max.	\$29.04	\$19.788	\$5.653	\$3.596	\$6.224	\$6.545	\$2.920	\$15.689

Se entiende que según se avanza el proyecto de fase en fase, los costos de los insumos de unas fases son inferiores en relación a la fase previa. Para la estimación de los costos de dichos insumos en las fases II y III, se ha descontado al valor correspondiente de la fase I, el valor proporcional equivalente del personal y los procedimientos que se realizan en cada una de estas fases, al entender que estos costos forman parte del adicional de cada una de las fases (24.7 % para la fase II y 72 % para la fase III).

⁴⁰ <https://en.walvax.com/news/walvax-mrna-vaccine-granted-indonesian-emergency-use-authorization.html>

Con las premisas anteriores, y para la producción de dosis de vacuna (demanda) de cada uno de los escenarios, los insumos quedarían de la siguiente forma (los consumibles necesarios para el resto de la planta se incluyen en este concepto):

Insumos	Fase I		Fase II		Fase III	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Escenario 1	23.76 €	29.04 €	21.39 €	26.13 €	20.48 €	28.17 €
Escenario 2	12.84 €	15.69 €	11.56 €	14.12 €	11.07 €	15.22 €

Los valores de insumos de máximo y mínimo, reflejan la variabilidad encontrada en la prospección y análisis del mercado que se ha realizado.

6.2.2.2 Vestuario y prendas de protección

Se ha valorado, según precios de mercado actual, el costo del material necesario para trabajar en salas blancas de grado A/B. Ver Anexo IX del documento.

Este concepto hace referencia al **vestuario y prendas de protección**: uniformes o prendas de vestir que utiliza el personal durante su jornada laboral en vestimenta de un solo uso (por ejemplo, calzas) y equipos de protección individual del trabajador (por ejemplo, mascarillas, pantallas de protección). Es importante tener en cuenta la variabilidad de prendas que se utilizan por las diferentes categorías de personal en las diferentes fases (bata, pijama, buzo, reutilizable, desechable, ...), por lo que se ha optado por asignar un promedio de costo por personal que precisa prendas de protección, siendo, por tanto, el valor resultante el siguiente:

\$ USA	Fase I	Fase II	Fase III
Plantilla de personal que precisa prendas de protección	6	8	12
Costo anual por persona que precisa prendas de protección	\$8,283	\$8,283	\$8,283
Total uniformidad	\$49,698	\$66,264	\$99,396

No se establecen rangos de valores mínimos y máximos al considerar que el número de personal en plantilla es el mismo en ambas posibilidades

Las batas para el personal, existente en el centro, en cada una de las fases que evita que el personal circule con ropa de calle está incluida en el ítem de otros gastos, al ser su costo inferior a \$2,000 USA.

6.2.2.3 Recursos humanos

Hace referencia al conjunto o planilla de empleados, trabajadores o personas físicas que desempeñan su labor, en la planta de producción de vacunas BogotáBio.

En el escenario 1, para una demanda de 21.1 millones de dosis, el recurso humano de cada fase es el siguiente:

Tabla 23: Recurso Humano y costo salarial previsto para el escenario 1 (demanda inicial del producto 3 del grupo 2, caso base de 21.1 millones de dosis)

Posición organ.	Puesto	Área	Fase I (P3)	Fase 1	Fase 1	Fase II (P3)	Fase 2	Fase 2	Fase III (P3)	Fase 3	Fase 3
				Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas		Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas		Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas
1	Director General, Gerente de Planta	Dirección y Administración	1	114,380.56	171,570.84	1	114,380.56	171,570.84	1	114,380.56	171,570.84
2	Director de Planta o Director de Operaciones	Dirección y Administración	1	84,927.57	108,661.53	1	84,927.57	108,661.53	1	84,927.57	108,661.53
3	Director de Planificación	Dirección y Administración	1	71,487.85	85,785.42	1	71,487.85	85,785.42	1	71,487.85	85,785.42
A	Director financiero	Administración	1	62,909.31	171,570.84	1	62,909.31	171,570.84	1	62,909.31	171,570.84
A1	Técnico en contabilidad		1	20,016.60	28,595.14	1	20,016.60	28,595.14	2	40,033.20	57,190.28
A2	Técnico en administración		2	40,033.20	57,190.28	2	40,033.20	57,190.28	3	60,049.79	85,785.42
B	Responsable de calidad	Calidad	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34
B1	Responsable de laboratorio	Calidad	3	141,545.94	188,727.92	3	141,545.94	188,727.92	3	141,545.94	188,727.92
B2	Técnicos de laboratorio	Calidad	6	120,099.59	171,570.84	6	120,099.59	171,570.84	6	120,099.59	171,570.84
C	Jefe de informática	Sistemas de información	1	57,190.28	85,785.42	1	57,190.28	85,785.42	1	57,190.28	85,785.42
C1	Informáticos	Sistemas de información	2	94,363.96	125,818.62	3	141,545.94	188,727.92	3	141,545.94	188,727.92
D	Responsable de Seguridad, Salud y Medio ambiente	Seguridad, Higiene y medioambiente	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34
D1	Peones de recogida y neutralización de residuos	Servicios Generales	1,5	12,867.81	25,735.63	2	17,157.08	34,314.17	3	25,735.63	51,471.25
D2	Experto en vigilancia y seguridad	Servicios Generales	1	20016.598	28595.14	1	20016.598	28595.14	1	20016.598	28595.14
E	Jefe de producción fill and finish	Fill and finish	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25
E1	Operario de producción	Fill and finish	5	114,380.56	185,868.41	5	114,380.56	185,868.41	5	114,380.56	185,868.41
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	Mantenimiento	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34	1	51,471.25	68,628.34
F1	Especialista de mantenimiento electromecánico	Mantenimiento	2	45752.224	74347.364	2	45752.224	74347.364	3	68628.336	111521.046
F2	Especialista de mantenimiento de infraestructuras	Mantenimiento	1	22,876.11	37,173.68	2	45,752.22	74,347.36	3	68,628.34	111,521.05
F3	Ingeniero de automatización para vacunas	Mantenimiento	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25
G	Jefe de compras y suministros	Administración	1	37173.682	51471.252	1	37173.682	51471.252	1	37,173.68	51,471.25
G1	Técnico de compras y suministros	Administración	1	20,016.60	28,595.14	2	40,033.20	57,190.28	2	40,033.20	57,190.28
H	Jefe de almacén y suministros	Almacén y logística	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25
H1	Personal carretillero y mozos de almacén	Almacén y logística	3	25,735.63	51,471.25	5	42,892.71	85,785.42	6	51,471.25	102,942.50
I	Responsable de servicios generales	Servicios Generales	1	22876.112	37173.682	1	22876.112	37173.682	1	22876.112	37173.682
General	Legal y Asuntos externos	Dirección y Administración	-			1	37,173.68	51,471.25	1	37,173.68	51,471.25
General	Apoyo Administrativo y auxiliares	Dirección y Administración	9	154,413.76	231,620.63	10	171,570.84	257,356.26	11	188,727.92	283,091.89

Posición organ.	Puesto	Área	Fase I (P3)	Fase 1	Fase 1	Fase II (P3)	Fase 2	Fase 2	Fase III (P3)	Fase 3	Fase 3
				Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas		Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas		Total salario mínimo USD año 14 pagas	Total salario máximo USD año 14 pagas
Fase II	Técnico de formulación (biólogos y licenciados)	Formulación	-			2	102,942.50	125,818.62	6	308,827.51	377,455.85
Fase II	Técnico en Seguridad e Higiene Laboral	Seguridad, Higiene y medioambiente	-			1	37,173.68	51,471.25	2	74,347.36	102,942.50
Fase III	Jefe de área de producción								3	171,570.84	257,356.26
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) downstream	Fase III, Producción	-						9	463,241.27	566,183.77
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) upstream	Fase III, Producción							6	0.00	377,455.85
	Total Fase III	Suma total personal por fases	50.5			61			91		
		Suma retribución bruta personal		1,548,998.73	2,307,627.80		1,854,966.73	2,733,695.38		2,852,937.12	4,429,387.19
		Costo de empresa 25%		387,249.68	576,906.95		463,741.68	683,423.85		713,234.28	1,107,346.80
		Bonus 20%		309,799.75	461,525.56		370,993.35	546,739.08		570,587.42	885,877.44
		Suma total personal USD		2,246,048.16	3,346,060.31		2,689,701.76	3,963,858.31		4,136,758.82	6,422,611.42

P3: producto dos entregado el 03 de marzo de 2023. Escenario con demanda de 21.1 millones de dosis.

En el escenario 2, de baja demanda, con 11.4 millones de dosis, se ha procedido a realizar un ajuste del recurso humano, eliminando todo el personal incluido en el escenario 1 de los servicios de apoyo (mantenimiento, vigilancia, limpieza) al ser servicios que pueden ser prestados a través de contratos a terceros.

Bajo estas condiciones, se ha procedido al nuevo cálculo del costo del recurso humano, con las tablas salariales anteriores. En la siguiente tabla, se indica las diferencias, entre el escenario 1 inicial de 21.1 millones de dosis y el escenario 2, con demanda de 11.4 millones de dosis, y se ha aplicado en cada una de las fases. **El criterio de la reducción no ha sido aplicado al personal de producción; se ha mantenido el personal correspondiente a la producción, en cada una de las fases.**

Tabla 24: Comparación de recurso humano, por fases para cada escenario: escenario 1 = P3 y escenario 2 = ajustada.

Posición organigrama	Puesto	Área	Fase I (P3)	Fase I ajustada	Año 1*	Fase II (P3)	Fase II ajustada	Fase III (P3)	Fase III ajustada
1	Director General, Gerente de Planta	Dirección y Administración	1	1	1	1	1	1	1
2	Director de Planta o Director de Operaciones	Dirección y Administración	1	1	1	1	1	1	1
3	Director de Planificación	Dirección y Administración	1	1	0	1	1	1	1
A	Director financiero	Administración	1	1	1	1	1	1	1
A1	Técnico en contabilidad		1	1		1	1	2	2
A2	Técnico en administración		2	1		2	2	3	3
B	Responsable de calidad	Calidad	1	1	1	1	1	1	1
B1	Responsable de laboratorio	Calidad	3	1		3	2	3	2

Posición organigrama	Puesto	Área	Fase I (P3)	Fase I ajustada	Año 1*	Fase II (P3)	Fase II ajustada	Fase III (P3)	Fase III ajustada
B2	Técnicos de laboratorio	Calidad	6	4		6	4	6	6
C	Jefe de informática	Sistemas de información	1	1		1	1	1	1
C1	Informáticos	Sistemas de información	2	2		3	3	3	3
D	Responsable de Seguridad, Salud y Medio ambiente	Seguridad, Higiene y medioambiente	1	1		1	1	1	1
D1	Peones de recogida y neutralización de residuos	Servicios Generales	1,5	1,5		2	2	3	2
D2	Experto en vigilancia y seguridad	Servicios Generales	1			1	0	1	0
E	Jefe de producción fill and finish	Fill and finish	1	1		1	1	1	1
E1	Operario de producción	Fill and finish	5	5		5	5	5	5
F	Jefe de Ingeniería y Mantenimiento	Mantenimiento	1	1	1	1	1	1	1
F1	Especialista de mantenimiento electromecánico	Mantenimiento	2	0		2	0	3	0
F2	Especialista de mantenimiento de infraestructuras	Mantenimiento	1	1		2	1	3	1
F3	Ingeniero de automatización para vacunas	Mantenimiento	1	1		1	1	1	1
G	Jefe de compras y suministros	Administración	1	0		1	0	1	1
G1	Técnico de compras y suministros	Administración	1	1		2	1	2	2
H	Jefe de almacén y suministros	Almacén y logística	1	1		1	1	1	1
H1	Personal carretillero y mozos de almacén	Almacén y logística	3	2		5	3	6	5
I	Responsable de servicios generales	Servicios Generales	1	0		1	0	1	0
General	Legal y Asuntos externos	Dirección y Administración	-	-		1	1	1	1
General	Apoyo Administrativo y auxiliares	Dirección y Administración	9	4		10	5	11	6
Fase II	Técnico de formulación (biólogos y licenciados)	Formulación	-	-		2	2	6	4
Fase II	Técnico en Seguridad e Higiene Laboral	Seguridad, Higiene y medioambiente	-	-		1	1	2	1
Fase III	Jefe de área de producción							3	3
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) downstream	Fase III, Producción	-	-				9	9
Fase III	Técnicos de área de producción (licenciados) upstream	Fase III, Producción						6	6
	Total Fase III	Suma total personal por fases	50.5	34.5	5	61	44.00	91	73

* Personal a contratar de forma previa a la entrega y puesta en marcha de la planta (3-6 meses antes), para la validación y comprobación de funcionalidad y seguridad de la misma.

Los costos del personal ajustado, con las mismas condiciones que las indicadas en el escenario 1 de 21.1 millones de dosis, para cada escenario son:

Tabla 25: Costos del recurso humano comparado según escenarios por fases.

RRHH	Fase preoperativa 5 RRHH	Fase I		Fase II		Fase III	
		Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Escenario 1 y 2	\$0.530 - \$0.855						
Escenario 1		\$1.969	\$2.990	\$2.690	\$3.964	\$4.137	\$6.423
Escenario 2		\$1.703	\$2.550	\$2.170	\$3.181	\$3.936	\$5.474

Los valores de mínimo y máximo se calculan a partir de las franjas salariales identificadas para el sector privado, las mismas que se usan en el Producto 3 del grupo 2 Caso Base BogotáBio (primera entrega el 03 de marzo de 2023), y que se incluyen previamente en este documento.

Se considera que, de forma previa a la puesta en marcha, en la fase operativa, y a petición del modelo financiero, se incorporarán los perfiles de Director General, Gerente de Planta, el Director de Planta o Director de Operaciones, el Director financiero, el Responsable de calidad y el Jefe de Ingeniería y Mantenimiento, de forma que contribuyan a las labores iniciales del Centro BogotáBio en la fase preoperativa, los aspectos relacionados con el socio estratégico, y todas las actividades del diseño, licitación de la construcción y equipamiento de la fase I culminando con la puesta en servicio y operación mediante la generación de protocolos y comprobación de su aplicación y validación del proceso (calidad); cualificación de la instalación y del funcionamiento (mantenimiento), así como la validación de la adecuación de la materialización del proyecto (director de planta).

Los costos de personal incluyen retribuciones, costo de empresa del 25% y bonus (20%).

6.2.2.4 Costos de operación de producción

Considera las actividades adicionales asociadas a la gestión de los recursos o talento humano (por ejemplo, cobertura de ausentismo, prevención de riesgos laborales, formación y capacitación, ...).

Se ha estimado en un 25 % del costo del recurso humano, calculado en el epígrafe anterior.

6.2.2.5 Servicios públicos

Conjunto de actividades esenciales de las administraciones públicas que agrupa a todas las organizaciones, actividades y funciones que tienen por objeto prestaciones de bienes y servicios en beneficio de los ciudadanos, como son en este caso: electricidad, gas natural, agua, ...

6.2.2.5.1 Electricidad

Las premisas de partida consideradas son:

- Para producir aproximadamente 700.000 dosis de vacuna ARNm se requiere, según la bibliografía consultada⁴¹, 3.34 kWh de energía/g de vacuna (1 dosis = 100 µg de ARNm) en 1,000 horas de trabajo. Esto supone que para el escenario 1, de 13.9 millones de dosis de COVID (demanda total de 21.1

⁴¹ Kis Z., Kontoravdi C., Shattock R., Shah N. Resources, production scales and time required for producing RNA vaccines for the global pandemic demand. *Vaccines*. 2021;9(1):3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

millones de dosis), requiere al menos 20 veces más de energía eléctrica⁴² por gramo de vacuna y un 49% más de tiempo de operación de producción. Para la demanda del escenario 2, de 11.4 millones de dosis total, con 4.2 millones de vacunas para COVID, supone, solo, 6 veces más de consumo.

- Se estima en nuestro caso base, 8 hrs x 241 días =1.928 horas de uso intensivo; 16 horas de reposo.
- La estimación de costos se establece sobre el valor de la construcción; estiman un valor entre el 2% – 3%, según la tecnología.
- Se ha considerado para el cálculo de la tarifa eléctrica en Bogotá, el nivel 1 propietario uso industrial: CU: $734.2459 \times 1.2 + 706.9117/853.0252$ kW/h=\$ 0.318 – 0.347 kW/h. "Los usuarios de estratos 5 y 6, así como los usuarios comerciales e industriales, deben pagar una contribución del 20% sobre el CU; esto significa que la tarifa para este grupo es igual 1,2 veces el CU. De lo anterior se exceptúan algunos usuarios industriales según lo establecido en el artículo 2 de la Ley 1430 de 2010, reglamentado a través de los decretos 2915 y 4955 de 2011.

En el escenario 1 (producto 3 del grupo 2 caso base (entregado el 03 de marzo de 2023) con 21.1 millones de dosis de demanda), el costo de energía eléctrica se calculó de manera inversa. Calculando el valor máximo, cuando la planta está a pleno rendimiento en fase III. Sobre el costo de construcción (con instalaciones de ingeniería + proyecto definitivo) se calculó un valor del 2.6%, obteniendo un costo de \$490,000 anuales.

De la experiencia de otras plantas, se considera que en la fase de fill & finish, el costo anual de consumo de energía eléctrica es de \$250.000 para producir 52 millones de dosis. Se aplica el % para 21.1 millones de dosis alcanzando una estimación de consumo de \$99.619. En la fase II se incrementa un 5% el costo de la fase I.

A partir de estos datos, se realiza una extrapolación de costo mensual para la producción de los 11.4 millones de dosis de vacunas en el escenario 2.

	Fase I	Fase II	Fase III
Costo electricidad año / estimado escenario 1	\$99,619	\$204,220	\$490,000
Costo electricidad escenario 2	\$91,317.85	\$187,201.59	\$449,166.68

Considerando los valores previos, así como la variabilidad detectada, no se aplican valores de máximo y mínimo. Se debe tener en consideración que existe un grado de incertidumbre elevado por el desconocimiento del tipo de tecnología seleccionada de producción de cada una de las vacunas.

6.2.2.5.2 Agua de inyección

Las necesidades de agua para inyección (WFI) son de aproximadamente 2200 m³ al año para producir 100 millones de dosis de la vacuna de COVID con 30 µg de ARNm por dosis. La demanda instantánea más alta es de aproximadamente 2,600 kg de WFI por hora, por lo que el rendimiento de WFI de la instalación, donde se fabrican las vacunas de ARNm, debe coincidir con esta demanda.

La mayor demanda acumulada de WFI en intervalos de 6 horas es de aproximadamente 8000 L; esta información puede ser útil para evaluar el tamaño

⁴² Kis Z., Kontoravdi C. Shattock R., Shah N. Resources, production scales and time required for producing RNA vaccines for the global pandemic demand. *Vaccines*. 2021;9(1):3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

del tanque de almacenamiento de WFI presente en las instalaciones existentes de producción de medicamentos inyectables.

Si tomamos como referencia **la tarifa industrial** de suministro de agua y alcantarillado para Bogotá para el año 2023, el costo es \$2.932 USA por m³ para agua + \$1.9103 por m³ para alcantarillado, cada periodo de facturación, que está establecido mensualmente. Se ha calculado sobre las tarifas de Empresa de Acueducto y Alcantarillado de Bogotá del año 2022. (1 COP = \$0.00020 USA).

Considerando estos datos, para la fase I se estima un consumo total anual de aprox. 362 m³ al año para el escenario 1 y se ajusta para el escenario 2 a los meses producción.

	Fase I	Fase II	Fase III
Costo agua y alcantarillado año / estimado escenario 1	\$20,999	\$29,398.737	\$41,998.19
Costo agua y alcantarillado escenario 2	\$19,242	\$26,948.84	\$38,498.35

El valor de la fase II, incrementa el costo de la fase I en un 40%, mientras que para la fase III, dicho valor inicial se duplica para dar respuesta a las mayores necesidades de la planta.

Considerando los valores previos, así como la variabilidad detectada, no se aplican valores de máximo y mínimo.

6.2.2.5.3 Gases

El gas requerido para el sistema de llenado y acabado según las consultas del mercado, es nitrógeno o argón según proveedor. El costo, no supera un costo anual de \$265,957 USA al año para el escenario 1, aplicando los 11 meses de funcionamiento de la planta para el escenario 2, se obtiene el valor indicado de 243,794 para la fase I, valor que se incrementa en un 40% en Fase II y se duplica en fase III, tal y como se aplica con los costos de agua y alcantarillado, de igual forma, tampoco se aplican rangos de valor mínimo y máximo.

6.2.2.6 Gestión de residuos

Se ha incluido un sistema de esterilización, que se adaptará a la demanda. En el escenario 1 se ha considerado un autoclave de 500 L con sistema compactador y precarga, para esterilizar todos los residuos y convertirlos asimilables a sólidos urbanos⁴³. Se evita de esta forma, el proceso de incineración, contribuyendo a disminuir el impacto medioambiental.

La estimación considera el costo de la gestión de los residuos un 2% del valor de costo de la vacuna. Este costo considera, si es necesario, la contratación de una empresa de gestión de residuos peligrosos para la retirada de los mismos desde el almacén final de residuos de la planta de vacunas. El personal encargado de la recogida selectiva de los diferentes tipos de residuos (peligrosos o contaminantes, y no peligrosos) desde las unidades de la planta de vacunas, recibirán una capacitación específica para la adecuada manipulación de los mismos, evitando riesgos para las personas y el medio ambiente. Este servicio quedará bajo la dependencia del área de

⁴³ Residuo sólido ordinario. Es todo residuo sólido de características no peligrosas que por su naturaleza, composición, tamaño, volumen y peso es recolectado, manejado, tratado o dispuesto normalmente por la persona prestadora del servicio público de aseo. El precio del servicio de recolección, transporte y disposición final de estos residuos se fija de acuerdo con la metodología adoptada por la Comisión de Regulación de Agua Potable y Saneamiento Básico. Los residuos provenientes de las actividades de barrido y limpieza de vías y áreas públicas, corte de césped y poda de árboles ubicados en vías y áreas públicas serán considerados como residuos ordinarios para efectos tarifarios. (Decreto 2981 de 2013, art. 2), Compilado por el (Decreto 1077, 2015, art. 2.3.2.1.1).

Seguridad, Salud y Medio Ambiente, contando con peones propios para la recogida y neutralización de los residuos generados que así lo precisen.

6.2.2.7 Servicio de vigilancia

Por la naturaleza y actividad del centro se dispondrá de un adecuado Servicio de Seguridad y Vigilancia que realice el control de las personas que acceden a la planta, así como la vigilancia de las instalaciones para evitar intrusismos, actos vandálicos, robos, etc., durante las 24 horas, todos los días del año.

Se considera el costo que permita contratar una empresa de seguridad para 4 personas / 24 H / 365 días.

6.2.2.8 Mantenimiento

6.2.2.8.1 Mantenimiento de la Infraestructura

Se estima un costo del 5% sobre los m² de construcción en cada uno de las fases. Se considera la existencia de una garantía de la infraestructura de 10 años. Al no variar los m² del centro BogotáBio, el costo del manteniendo es igual para los dos escenarios de demanda.

	Fase I	Fase II	Fase III
Construcción	\$10,148,763	\$1,298,089	\$7,492,691
Costo mantenimiento infraestructura para demanda 21.1 M dosis	\$0.5074	\$0.5723	\$1.4544
Costo mantenimiento infraestructura para demanda 11.4 M dosis			

Este costo considera el mantenimiento preventivo, predictivo y correctivo gestionado a través de un aplicativo de gestión (software) de mantenimiento asistido por ordenador.

6.2.2.8.2 Equipamiento

Considera todos los equipos y mobiliario no incluido como parte de la obra. En esta partida están incluidos los elementos inventariables y tecnologías necesarias acorde con el porfolio definido, según el cronograma base y el plan de espacios. Incluye las máquinas y aparatos para producir, formular, llenar, envasar, empaquetar o etiquetar las vacunas, así como los biorreactores, esterilizadores, equipos de laboratorio (cromatógrafo, refrigeradores, ...), etc.

Consideramos que disponen de garantía de dos años desde instalación y una vida útil de 8 años.

Se considera alta renovación por cambios de tecnología.

El valor se ha calculado, sobre el costo del equipamiento en cada una de las fases con un porcentaje del 6.5%:

\$USA millones	Fase I	Fase II	Fase III
Equipamiento para demanda 21.1 M dosis (escenario 1)	\$8.5 M - \$12.5 M	\$2.50	\$18.9 M
Costo mantenimiento equipamiento para demanda 21.1 M dosis: equipamiento de F&F 12,000 viales / hora	\$0.553 - \$0.813	\$0.163	\$1.235
Equipamiento para demanda 11.4 M dosis (escenario 2)	\$6.800 - \$9.200	\$2.000	\$7.484
Costo mantenimiento equipamiento para demanda 11.4 M dosis: equipamiento de F&F 6,000 viales / hora	\$0.506 - \$0.745	\$0.66 - \$1.40	\$2.29 - \$2.631

Este valor está condicionado por el modelo que se seleccione de gestión del mantenimiento, el nivel de agrupación de proveedores. Se considera mantenimiento anual con inclusión de mantenimiento preventivo, para disminuir el mantenimiento correctivo y capacitación continuada.

6.2.2.8.3 Otros (contratos terceros)

Condicionado al modelo que se seleccione de gestión del mantenimiento (por ejemplo, calibración de equipos de laboratorio y operación, ...).

El costo se ha calculado sobre el costo del equipo un porcentaje del 3.5% el costo del equipamiento de cada fase.

6.2.2.9 No se incluye

- Transferencia de tecnología.
- I+D+i.
- Utilidad.
- Costo del terreno.
- Transporte desde planta a almacén de la Nación.

6.2.3 Resumen de costos

Como resumen, en la tabla siguiente, se compara los dos escenarios:

Tabla 26: Costo OPEX por fases según escenarios.

\$USA		Fase I		Fase II		Fase III	
		Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
21.1 M de dosis.	OPEX Total por fase (Millones de USD)	\$32.605	\$40.883	\$31.977	\$40.476	\$35.549	\$48.558
12 meses de operación	Costo unitario	\$1.55	\$1.94	\$1.52	\$1.92	\$1.68	\$2.30
11.4 M de dosis.	OPEX Total por fase (Millones de USD)	\$19.697	\$24.878	\$19.207	\$25.249	\$25.655	\$33.983
11 meses de operación	Costo unitario	\$1.73	\$2.18	\$1.68	\$2.21	\$2.25	\$2.98

Fuente: Elaboración propia.

En las tablas siguientes, se desglosan cada uno de los dos escenarios finalmente estudiados:

Etapas	\$USA					
	Fase I	Fase II	Fase III	Total		
Total costo construcción planta interno de planta	\$10,148,763	\$1,298,089	\$7,492,691	\$18,939,543		
21,1 dosis vacunas año. 12000 viales hora	Fase I		Fase II		Fase III	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Consumibles	\$23.763	\$29.037	\$21.387	\$26.134	\$20.480	\$28.169
Materias Primas						
Vestuario y prendas de protección	\$0.055	\$0.055	\$0.08	\$0.08	\$0.12	\$0.12
Operación de producción	\$0.56	\$0.84	\$0.67	\$0.99	\$1.03	\$1.61
RRHH	\$0.28	\$0.36				
	\$1.969	\$2.990	\$2.690	\$3.964	\$4.137	\$6.423
	\$0.0996	\$0.0996	\$0.204	\$0.204	\$0.490	\$0.490
Servicios Públicos	\$0.021	\$0.021	\$0.029	\$0.029	\$0.042	\$0.042
	\$0.266	\$0.266	\$0.372	\$0.372	\$0.532	\$0.532
Gestión de residuos	\$0.6600	\$0.9680	\$0.7030	\$1.2100	\$0.8780	\$1.5125
	-	-	-	-	-	-
Servicio de vigilancia	\$0.080	\$0.114	\$0.0801	\$0.114	\$0.0801	\$0.114
	\$0.5074	\$0.5074	\$0.0649	\$0.0649	\$0.3746	\$0.3746
Mantenimiento	\$0.553	\$0.813	\$0.163	\$0.163	\$1.235	\$1.235
	\$0.2975	\$0.4375	\$0.0875	\$0.0875	\$0.665	\$0.665
Lavandería, limpieza y fumigación	-	-	-	-	-	-
Total por fase	\$29.111	\$36.503	\$28.551	\$36.139	\$31.740	\$43.355
Otros gastos	\$3.49	\$4.38	\$3.43	\$4.34	\$3.81	\$5.20
Total Opex por fase	\$32.605	\$40.883	\$31.977	\$40.476	\$35.549	\$48.558
Costo dosis x vacuna escenario 1	\$1.55	\$1.94	\$1.52	\$1.92	\$1.68	\$2.30

Para el escenario 2:

Etapas	\$USA					
	Fase I	Fase II	Fase III	Total		
Total costo interno de planta	\$10,148,763	\$1,298,089	\$7,492,691	\$18,939,543		
11,4 millones vacunas año, 6000 viales / hora.	Fase I		Fase II		fase III	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Consumibles	\$12.839	\$15.688	\$11.555	\$14.120	\$11.065	\$15.219
Materias Primas						
Vestuario y prendas de protección	\$0.05	\$0.050	\$0.07	\$0.07	\$0.10	\$0.10
Operación de producción	\$0.426	\$0.638	\$0.543	\$0.795	\$0.984	\$1.369
RRHH	\$0.278	\$0.357				
	\$1.703	\$2.550	\$2.170	\$3.181	\$3.936	\$5.474
Servicios Públicos	\$0.091	\$0.091	\$0.187	\$0.187	\$0.449	\$0.449
	\$0.019	\$0.019	\$0.027	\$0.027	\$0.038	\$0.038
	\$0.244	\$0.244	\$0.341	\$0.341	\$0.488	\$0.488
Gestión de residuos	\$0.605	\$0.887	\$0.644	\$1.109	\$1.210	\$2.130
Servicio de vigilancia	\$0.080	\$0.114	\$0.0801	\$0.114	\$0.0801	\$0.114
Mantenimiento	\$0.5074	\$0.5074	0.5723	\$0.5723	\$1.4544	\$1.4544
	\$0.506	\$0.745	\$0.655	\$1.400	\$2.294	\$2.294
	\$0.2380	\$0.3220	\$0.3080	\$0.630	\$0.808	\$1.214
Lavandería, limpieza y fumigación	-		-		-	
Total por fase	\$17.587	\$22.213	\$17.149	\$22.544	\$22.906	\$30.342
Otros gastos	\$2.11	\$2.67	\$2.06	\$2.71	\$2.75	\$3.64
Total OPEX por fase	\$19.697	\$24.878	\$19.207	\$25.249	\$25.655	\$33.983
Costo dosis x vacuna escenario 2	\$1.73	\$2.18	\$1.68	\$2.21	\$2.25	\$2.98

7 Riesgos

Los establecimientos autorizados se inspeccionan al menos cada 2 años, a excepción de los que fabrican vacunas antigripales, que se inspeccionan anualmente. El objetivo de la inspección es determinar si los productos autorizados se fabrican y prueban tal y como se describe en la solicitud de licencia y de acuerdo con la normativa aplicable.

A los fabricantes que no cumplan las normas de los productos o que no se ajusten a las CGMP se les puede suspender o revocar la licencia, dependiendo de la naturaleza de los peligros potenciales para la salud creados.

Los principales problemas observados durante las inspecciones pueden clasificarse en tres áreas principales:

- Problemas relacionados con el proceso.
- Problemas relacionados con la unidad de calidad.
- Problemas relacionados con las instalaciones y el entorno de producción.

Algunos ejemplos de problemas relacionados con la validación del proceso son la falta de documentación de los plazos de los principales pasos del proceso de producción, la falta de validación de los pasos de reprocesamiento o reelaboración en el proceso de producción y la falta de datos que respalden las especificaciones durante el proceso.

Las cuestiones relacionadas con la unidad de calidad incluyen la notificación adecuada de los resultados fuera de especificación y las desviaciones del proceso (incluida la investigación adecuada de las causas), la documentación de la liberación del producto y la formación necesaria del personal.

Las cuestiones relacionadas con la supervisión de las instalaciones y la producción incluyen el control de los entornos de producción mediante la supervisión del funcionamiento de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) y de la calidad microbiana (por ejemplo, diferenciales de presión, lugares de muestreo adecuados, frecuencia de muestreo).

Otros aspectos que deben tenerse en cuenta en las instalaciones son los procedimientos adecuados de limpieza, desinfección, almacenamiento y cambio de áreas y equipos multiproducto.

Si el equipo de inspección encuentra deficiencias en las CGMP en una instalación ya autorizada, el equipo puede permanecer en la instalación hasta que haya logrado una auditoría que proporcione confianza para producir de forma reproducible un producto seguro y potente.

7.1 Equipamiento aséptico o con tecnología de llenado estéril

Criterios	Aséptico	Llenado Estéril
Contenedores	Abierto	Cerrado
CAPEX	100%	10%-25% del proceso aséptico
Exposición	Contenedores ABIERTOS y máquina de ensamblaje en zona aséptica	Envases CERRADOS = trillón de veces menos exposición
Salpicaduras	Sí	No
Necesidad de re-esterilizar la máquina tras una parada	Sí	No
Tiempo de inactividad	Mayor (35%)	Menor (<5%)
Medio ambiente	Salas limpias/ asépticas y aisladores	Entorno no clasificado controlado

Criterios	Aséptico	Llenado Estéril
Flexibilidad de llenado	Dosificación individual	Mezcla de dosis múltiples en línea Cambios de tamaño justo a tiempo
Esterilización de envases	Fuera de las instalaciones	En línea (en desarrollo)
Complejidad de la llenadora	Muchas piezas móviles	Sólo 2 piezas móviles
	Montaje de envases en zona aséptica	Sin montaje en la zona de llenado
	Alto mantenimiento	Bajo mantenimiento
		Cero montajes en la llenadora
Inspección de sellos	Control de calidad, muestreo, cuarentena	100% en línea

Fuente: https://www.medinstill.com/intact_filling.php#one-tab

7.2 Insumos

Los insumos que se requieren en el centro de producción de vacunas, estarán determinados por las tecnologías empleadas en cada uno de los procesos definidos para cada vacuna.

Al no disponer de portafolio definitivo, a continuación, se describen de forma genérica y se agrupan según el proceso:

- F&F
- Producción
- Ropa EPIC
 - En entornos de grado D: traje de protección general y calzas adecuadas. Gorros y mascarillas para pelo y barba.
 - En entornos de grado C: traje pantalón de uno o dos piezas fruncido en las muñecas y con cuello alto y zapatos o sobrecalzados apropiados. Gorro y mascarilla para cubrir pelo y barba – bigote.
 - En entornos de grado A/B: casco para cubrir totalmente la cabeza. (la barba y el bigote también, metido en el cuello del traje). Mascarilla, guantes de goma o plástico adecuados, esterilizados y sin polvo, y calzado esterilizado o desinfectado.

7.3 Eventos de contaminación. Costos asociados

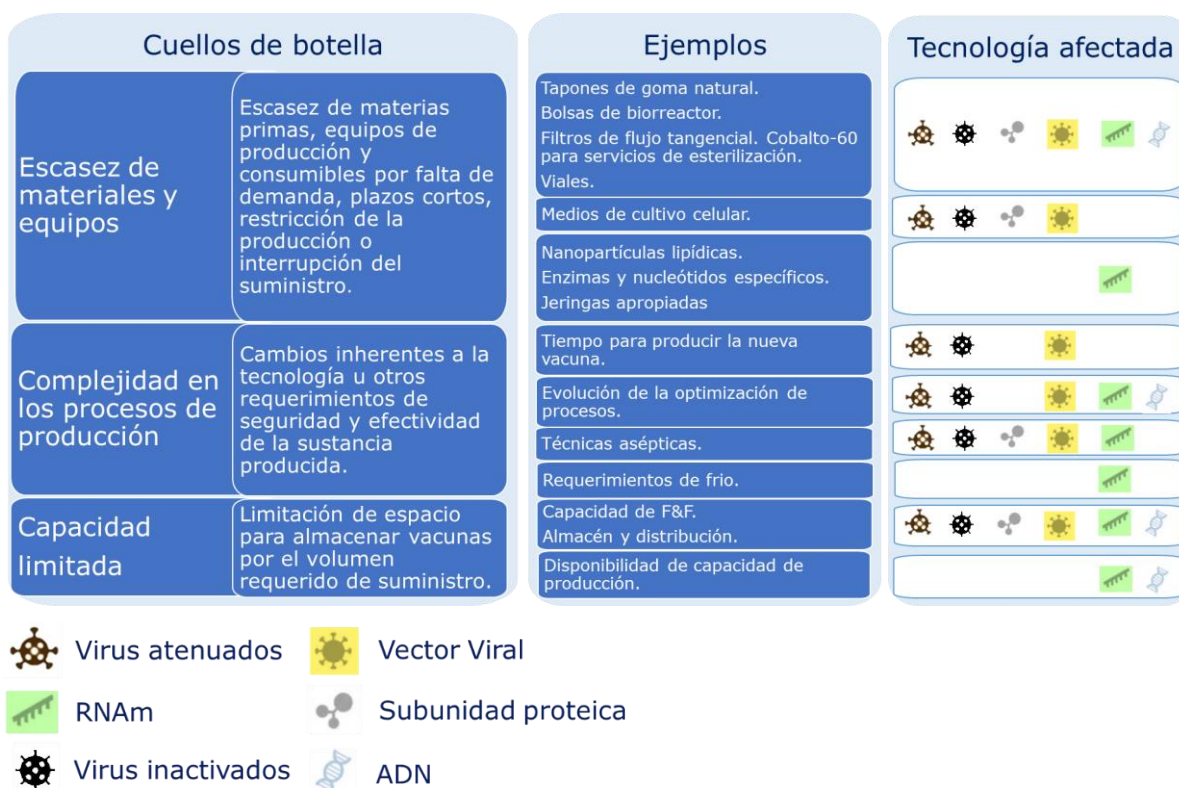
Es preciso asegurar los métodos de control microbiológico en salsa blancas. Cualquier evento produciría, no solo una pérdida de tiempo y dinero, sino también retrasos en el suministro, que afectaría directamente a la salud y la seguridad del paciente y atraería la atención, no deseada, de los organismos reguladores. En la tabla siguiente se valoran los mismos de forma aproximada:

Tabla 27: Costos asociados con eventos de contaminación en salsa blancas.

Asunto	Impacto potencial y costo
Interrupción de la producción por alerta	Hasta USD 10,000
Impacto comercial si se cierra la sala blanca	Hasta USD 1 mil millones en ingresos perdidos
	Pérdida de reputación
	Escasez de fármacos
	Pérdida de negocios frente a los competidores.
	Multas
Lote de producción fallido/lote de desecho	Hasta USD 1 millón
Investigación de control de calidad	Hasta USD 60.000
Rehabilitación de instalaciones y equipos	Hasta USD 100.000

Fuente: How Ready are Your Cleanrooms for Annex 1 Updates? Annex 1 updates: The impact on Microbial ID Strategy on cleanroom qualifications for pharma manufacturers Microbial Solutions 15 de marzo de 2019. <https://www.criver.com/eureka/how-ready-are-your-cleanrooms-for-annex-1-updates>

7.4 COVID



Fuente: COVID-19 Vaccine Manufacturing: Challenges, Solutions and Implications for the Pharma Industry. L.E.K. Consulting / Executive Insights

Escalar el acceso a materias primas y aumentar los niveles de producción puede causar desafíos logísticos, contractuales e incluso diplomáticos, que requieren nuevas formas de colaboración. Los primeros indicios sugieren que existe suficiente capacidad global de fabricación de jeringas y materiales de relleno y acabado. Los dos principales fabricantes de EE. UU., por ejemplo, pueden producir 280 millones de viales por año, con capacidad para contener hasta 2800 millones de dosis. Sin embargo, los proveedores de muchos componentes químicos y biológicos de vacunas están dispersos y los países pueden competir por recursos limitados. Al mismo tiempo, debido a que los fabricantes de vacunas deben cargar por ejemplo el ARNm en nanopartículas de lípidos y purificar el producto terapéutico resultante a gran escala, siguiendo regulaciones estrictas, muchos de ellos han buscado socios de fabricación por contrato altamente especializados. Moderna, por ejemplo, ha colaborado con Catalent y Lonza para producir su vacuna COVID-19. Es probable que dichas asociaciones se vuelvan cada vez más necesarias para satisfacer la demanda mundial de vacunas.

8 Transferencia tecnológica y de conocimiento

La transferencia tecnológica, o de tecnología, en la producción de vacunas en Colombia es un proceso fundamental para fortalecer la capacidad de producción y distribución de vacunas. La normativa colombiana aplicable establece los lineamientos y requisitos para llevar a cabo esta transferencia de manera efectiva y segura.

En primer lugar, es importante destacar que la normativa colombiana reconoce la importancia de la transferencia tecnológica como una estrategia para promover la producción local de vacunas, y garantizar el acceso oportuno a las mismas. Esta transferencia se rige por la Ley de Propiedad Industrial y las normas sanitarias establecidas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

La normativa establece que la transferencia tecnológica en vacunas debe ser realizada por medio de acuerdos, o contratos, entre el titular de la tecnología (ya sea una empresa farmacéutica nacional o extranjera) y el receptor de la tecnología, que puede ser un laboratorio o una entidad gubernamental colombiana, o una empresa como BogotáBio.

Estos acuerdos o contratos deben contener los términos y condiciones de la transferencia, incluyendo los conocimientos técnicos, los procesos de fabricación, la propiedad intelectual asociada y los derechos de comercialización. Así mismo, se deben especificar las obligaciones y responsabilidades de ambas partes, incluidos los plazos y mecanismos de seguimiento y evaluación.

Es importante destacar que, en Colombia, la normativa también establece requisitos específicos para el registro y la autorización de las vacunas producidas mediante transferencia tecnológica. El INVIMA es el organismo encargado de evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas, garantizando el cumplimiento de los estándares nacionales e internacionales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), han abogado por la transferencia en vacunas como un enfoque importante para fomentar la producción local de API, y aumentar la disponibilidad de vacunas en diferentes países. A continuación, se mencionan algunos aspectos clave y posiciones promovidas por la OMS/PAHO:

- Acceso equitativo a las vacunas: enfatizan la importancia de garantizar el acceso equitativo a las vacunas para todas las poblaciones, independientemente de su localización geográfica o capacidad económica. La transferencia se considera una estrategia para fomentar la producción local de vacunas, y reducir la dependencia de las importaciones.
- Fomento de la transferencia de tecnología, como una forma de fortalecer las capacidades de producción local de vacunas, incluyendo la producción API. Esto implica colaboración entre países y socios estratégicos, para compartir conocimientos, experiencias y recursos técnicos.
- Promoción de alianzas y colaboraciones entre países, instituciones académicas, laboratorios, empresas farmacéuticas y otros actores relevantes. Estas asociaciones facilitan el proceso, el intercambio de conocimientos y las capacidades necesarias para establecer o fortalecer la producción local de API de vacunas.
- Apoyo técnico y capacitación, brindando asesoramiento a los países en desarrollo de capacidades de producción de vacunas hasta API en los aspectos técnicos, cumplimiento de estándares de calidad, buenas prácticas de fabricación, regulaciones y evaluaciones de la calidad.
- Ambas organizaciones promueven el cumplimiento de estándares y regulaciones internacionales en la producción de vacunas y API. Esto implica asegurar que los productos cumplan con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, y que los procesos de producción sean transparentes, y estén respaldados por la evidencia científica.

Los elementos comunes en un contrato de transferencia tecnológica son:

1. Definición de las partes involucradas: el contrato debe identificar claramente a las partes involucradas que participan en la transferencia de conocimiento. Esto incluye la entidad que posee el conocimiento y la tecnología relacionada con la producción de API, y la entidad receptora que busca adquirir dicho conocimiento
2. Objeto del contrato: el contrato debe especificar claramente el objetivo de la transferencia de conocimiento, es decir, la producción de API. Esto implica describir con detalle los productos o compuestos específicos para los cuales se transferirá el conocimiento, incluyendo las características de los estándares de calidad y los requisitos regulatorios correspondientes.
3. Alcance de la transferencia: el contrato debe establecer el alcance exacto de la transferencia de conocimiento, detallando los aspectos específicos que se compartan. Esto puede incluir información sobre procesos de síntesis, las técnicas de purificación, los métodos analíticos, los procedimientos de calidad y cualquier otra información relevante para la producción de API, como lote, composición, ingredientes, ... para cada etapa upstream y downstream.
4. Propiedad intelectual: el contrato debe abordar cuestiones relacionadas con la propiedad intelectual de la tecnología a transferir. Esto puede incluir acuerdos sobre derechos de propiedad, licencias de uso, protección de secretos comerciales, otros aspectos legales relacionados con la propiedad intelectual, y la explotación comercial de los conocimientos de la tecnología.
5. Obligaciones y responsabilidades: El contrato debe establecer las obligaciones y responsabilidades de ambas partes involucradas en la transferencia de conocimiento. Puede incluir la obligación de la parte receptora de utilizar los conocimientos adquiridos exclusivamente para la producción API acordada, así como la obligación de la parte proveedora, de brindar asistencia técnica y apoyo continuo durante un periodo determinado.
6. Confidencialidad y no divulgación: El contrato puede incluir disposiciones de confidencialidad y no divulgación para proteger la información sensible y confidencial relacionada con la transferencia del conocimiento. Este aspecto puede ser especialmente relevante cuando se trata de conocimientos técnicos y tecnológicos valiosos, como es el caso de las vacunas.
7. Duración y términos de finalización: el contrato debe especificar la duración de la transferencia de conocimiento y los términos de finalización del acuerdo. Puede incluir disposiciones sobre rescisión anticipada, renovación del contrato o la posibilidad de extender la transferencia de conocimiento a nuevas áreas.

Los indicadores para medir la transferencia tecnológica, en el contexto de la producción de vacunas, pueden variar dependiendo de los objetivos específicos y circunstancias finales del contrato con el socio estratégico, las vacunas involucradas, el alcance del proceso o etapa que se quiere alcanzar, entre otros. Los indicadores más comunes que podría utilizarse para evaluar y medir la transferencia son:

1. **Transferencia efectiva de conocimientos técnicos:** se puede evaluar la adquisición y asimilación de conocimientos técnicos por parte del receptor de la tecnología. Esto se puede medir mediante la capacidad del receptor para comprender y aplicar los procesos de producción de la vacuna en cada una de las fases que comprenda la transferencia, la calidad del producto resultante y la capacidad de resolver problemas relacionados con la producción.
2. **Cumplimiento de los hitos y plazos acordados:** se puede evaluar si se cumplen los hitos y plazos establecidos en el contrato de transferencia. Esto implica medir el progreso en la implementación de la transferencia, como la

finalización de las etapas clave, la capacidad del personal y la puesta en marcha de la producción.

3. **Capacidad de producción local:** se puede medir el incremento en la capacidad de producción de vacunas en el país receptor. Esto conlleva evaluar el aumento de producción y la reducción de la dependencia de las importaciones.
4. **Calidad del producto:** se pueden establecer indicadores de calidad para evaluar la conformidad de las vacunas producidas mediante la transferencia tecnológica, con los estándares nacionales e internacionales. Incluye la evaluación de la eficacia, seguridad y estabilidad de las vacunas.
5. **Transferencia de propiedad intelectual:** se puede evaluar si se han transferido adecuadamente los derechos de propiedad intelectual asociados a la tecnología de producción de las vacunas seleccionadas. Incluye medir la transferencia de patentes, licencias y otros derechos de propiedad involucrados y definidos en el contrato.
6. **Impacto en la salud pública:** se puede medir el impacto de la transferencia en la disponibilidad y accesibilidad de las vacunas para la población. Esto incluye evaluar si la transferencia ha contribuido a aumentar la cobertura de vacunación, reducir las enfermedades previsibles por vacunación y mejorar la salud pública en general.

Del estudio de los diferentes países del área LATAM, que disponen de procesos que involucran transferencia tecnológica, indicamos los procesos empleados para su implementación:

- **Chile** ha establecido alianzas estratégicas a través de la colaboración entre instituciones académicas, laboratorios y empresas farmacéuticas. Actualmente el proceso con un socio tecnológico, no ha avanzado adecuadamente ante la falta de concreción específica en el desarrollo de la planta, y la ausencia de penalizaciones en el proceso.
- **Brasil** ha desarrollado inversiones en infraestructuras y capacidades. Ha invertido en la construcción y modernización de instalaciones de producción de API de vacunas. Esto ha permitido una transferencia más rápida y efectiva, así como el desarrollo de sus capacidades locales:
 - Transferencia tecnológica de la vacuna Oxford / AstraZeneca. La fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) ha desempeñado un papel fundamental en la transferencia tecnológica de la vacuna desarrollada por Oxford / AstraZeneca. Se estableció un acuerdo de colaboración entre la universidad, la empresa farmacéutica y Fiocruz para transferir la tecnología y permitir la producción local de la vacuna en Brasil. Como resultado, la planta de Fiocruz, en Rio de Janeiro, ha estado produciendo millones de dosis de la vacuna para su distribución en el país.
 - El Instituto Butantan ha trabajado en la transferencia de la vacuna desarrollada por Sinovac. Ha establecido una asociación con Sinovac que le permite producir y distribuir la vacuna en Brasil.
- **México** ha realizado promoción de las asociaciones público – privadas, fomentando la colaboración entre el sector público y privado para facilitar la transferencia de la tecnología API de vacunas. Esto ha permitido una transferencia más rápida y efectiva, así como el desarrollo de sus capacidades locales.

- **Cuba** se ha enfocado en la investigación y el desarrollo de vacunas, lo que le ha llevado a desarrollar sus capacidades científicas y tecnológicas. Esto ha facilitado la transferencia tecnológica y ha permitido la producción local de vacunas.

En todos los países, para la transferencia de tecnología API de vacunas, se han tenido en cuenta los aspectos de propiedad intelectual, estableciendo acuerdos claros sobre los derechos de propiedad intelectual, y garantizando los derechos de todas las partes involucradas. Todos los países han otorgado gran importancia a la evaluación de la calidad y seguridad de los API de las vacunas producidas mediante transferencia. Esto se ha realizado a través de rigurosas pruebas y cumplimientos de estándares regulatorios nacionales e internacionales.

En **Colombia**, las normativas y entidades más relevantes, que pueden ser aplicados a la transferencia tecnológica y de conocimiento son:

- Invima: Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, como autoridad regulatoria es la encargada de la evaluación, registro, control y vigilancia de productos farmacéuticos, incluyendo las vacunas. Posee lineamientos y requisitos específicos para la autorización y registro de vacunas, así como para los procesos de fabricación y control de calidad.
- Buenas prácticas de manufactura. En Colombia las empresas farmacéuticas y de vacunas deben cumplir con ellas, como estándares internacionales, que garantizan la calidad, seguridad y eficacia en la producción y control de calidad de los productos farmacéuticos.
- Propiedad intelectual: en Colombia la normativa relacionada incluye la Ley 23 de 1982 sobre derechos de autor y la Ley 1908 de 2018 sobre patentes, entre otras regulaciones.

Las principales dificultades en el proceso de transferencia tecnológica son:

- Complejidad técnica: al implicar la transferencia de conocimientos y procesos altamente especializados, lo que supone un desafío en el proceso, de forma que la implementación de nuevas tecnologías, y la adaptación a las condiciones locales, pueden requerir tiempo y esfuerzo significativo.
- Capacidad de producción limitada: el aumento de la capacidad de producción, en un corto periodo de tiempo, puede ser un desafío, pues requiere la construcción de instalaciones adecuadas y la adquisición de equipamiento, lo que precisará de coordinación, entendimiento y control, junto con una elevada capacitación del personal y asignación de tiempo, además de una adecuada gestión de obstáculos logísticos y financieros.
- La aprobación regulatoria es esencial para la producción y distribución de las vacunas del portafolio. La empresa y organismos involucrados deben cumplir con los requisitos regulatorios del país de origen y del país receptor. Esto implica la presentación de documentación técnica, ensayos clínicos, demostración de calidad, seguridad y eficacia del producto. Requiere de un proceso de evaluación y aprobación que debe ser adecuadamente apoyado por los responsables del país.
- La comunicación clara y continua entre las partes involucradas, así como la capacitación adecuada del personal receptor, es un requisito indispensable para asegurar la comprensión e implementación correcta de los procesos.
- Existen factores externos que pueden dificultar el proceso, como fluctuaciones en la cadena de suministro global, restricciones comerciales o desafíos geopolíticos. Estos factores pueden impactar en la disponibilidad de insumos, equipos y tecnologías necesarias para la producción de las vacunas, o que puede alterar los cronogramas.

- Transferencia incompleta de conocimiento: pueden existir limitaciones en cuanto a la amplitud y alcance de la transferencia. El socio estratégico puede no compartir todos los detalles técnicos, o mantener ciertos aspectos como confidenciales. Esto puede dificultar la capacidad del receptor para comprender completamente los procesos y adaptarlos a su contexto local.
- Dependencia de una sola tecnología en la transferencia, pudiendo existir limitaciones en la capacidad de innovación y adaptación a nuevos avances tecnológicos, o a los cambios de demanda del mercado. Si existen limitaciones en la tecnología que se transfiere, pueden existir dificultades para implementar mejoras y actualizaciones.
- Riesgos operacionales: que pueden surgir debido a la falta de experiencia o conocimiento específico sobre la tecnología, o el proceso de producción. Además, puede haber dificultades en la comunicación entre los equipos de ambas empresas, lo que puede afectar la eficiencia de la transferencia tecnológica.
- Impacto en la reputación: si existen problemas con la calidad de las vacunas producidas en conjunto, esto podría tener impacto en la empresa receptora. Además, la asociación podría verse afectada si surge un problema ético o de seguridad en la producción de las vacunas.

Entre las causas que generarían posibles penalizaciones se incluyen:

- Incumplimientos de plazo: si alguna de las partes involucradas no cumple con los plazos, y fechas límites, que deben estar claramente establecidas en el contrato, pueden surgir retrasos en la implementación de la transferencia, con el impacto social, económico y de salud pública que puede generar.
- La adaptación de procesos y tecnología al entorno local pueden generar desafíos técnicos que retrasen la producción.
- Demoras en la evaluación y aprobación regulatoria, con la generación de nuevos procesos y la necesidad de documentación adicional.
- Incumplimiento de contrato, como problemas financieros, disputas contractuales o diferencia en las expectativas entre las partes involucradas.

Globesalud ha participado activamente tanto con la UT Durán- Osorio-Profit, como con Atenea, en las actividades de referencia para el contrato de Transferencia Tecnológica y Asistencia Técnica, durante el desarrollo del proyecto, y especialmente en la fase de definición de los alcances necesarios para el proceso de vinculación del Socio estratégico, incluyendo los mecanismos de evaluación de la Transferencia Tecnológica y Asistencia Técnica. Se aportaron soluciones y comentarios en toda la generación de la documentación requerida, así como información muy específica de referencia, como el contrato de Transferencia Tecnológica y Asistencia Técnica de Fiocruz y Birmex, entre otras.

Fiocruz (Fundación Oswaldo Cruz) es una institución brasileña reconocida internacionalmente en el campo de la salud pública y la investigación médica. Como parte de sus actividades, Fiocruz ha estado involucrada en la **transferencia tecnológica**. El contrato de Fiocruz **es un acuerdo legal y vinculante** que estipula los términos y condiciones para la transferencia de conocimientos técnicos y tecnología relacionada con la producción de medicamentos y vacunas. Este contrato puede estar firmado entre Fiocruz y otras instituciones nacionales o internacionales que están interesadas en adquirir dicha tecnología para fortalecer sus capacidades.

9 Anexo I: tecnología de vacunas

Tabla 28: Plataformas tecnológicas de vacunas COVID.

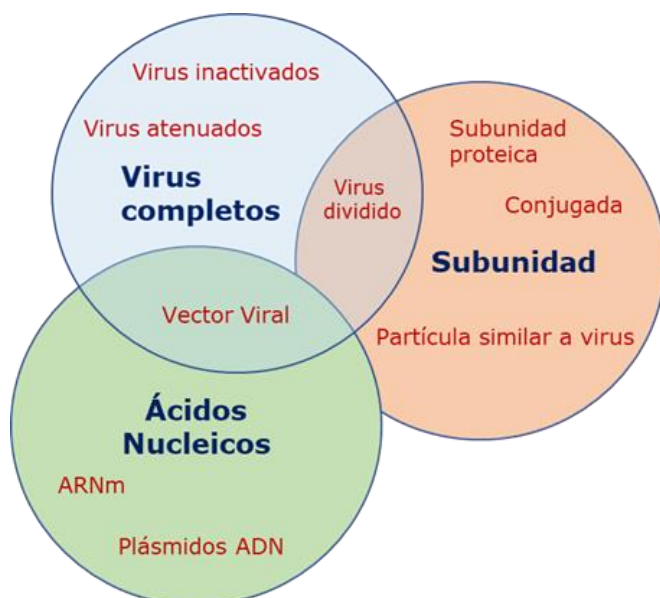
Plataforma	Velocidad de desarrollo	Suministro	Costos de bienes	Notas	Upstream	Downstream	Fill&Finish	Almacén
Virus Inactivados	-	+	+	Plataforma comercial consolidada.	Biorreactores de un solo uso. Conectores de uso único. Medio de cultivo celular.	Conectores de uso único. Filtros (ultrafiltros, filtración por flujo tangencial). Cromatografía en columna. Consumibles para cromatografía (efluentes, tampones, resinas).	Viales. Adyuvantes. Tapones / anillas de sellado. Excipientes específicos (por ejemplo, carbohidratos).	
				Bajo costo de producción.				
				Tiempo largo de desarrollo – Requiere personalización de procesos.				
				Posibles problemas de seguridad relacionados con el virus inactivo residual.				
Subunidad proteica	-	+/-	+/-	Largo tiempo de desarrollo – Requiere personalización de procesos.	Biorreactor de un solo uso. Conectores de uso único. Medio de cultivo celular.	Conectores de uso único. Filtros (ultrafiltros, filtración por flujo tangencial) Consumibles para cromatografía (efluentes, tampones, resinas)	Viales Tapones / anillas de sellado. Excipientes Adyuvantes	
				Frecuentemente se requieren adyuvantes.				
Vector adenovirus	+	+	+	Bajo costo de producción.	Biorreactor de un solo uso. Conectores de uso único (incluye filtros y conectores)	Conectores de uso único. Filtros (ultrafiltros, filtración por flujo tangencial). Cromatografía en	Viales. Adyuvantes. Tapones / anillas de sellado. Excipientes	
				La plataforma de procesos requiere mínima personalización.				

Plataforma	Velocidad de desarrollo	Suministro	Costos de bienes	Notas	Upstream	Downstream	Fill&Finish	Almacén
					Medio de cultivo celular.	columna. Consumibles para cromatografía (efluentes, tampones, resinas).	específicos (por ejemplo, carbohidratos).	
ARNm	++	+	+/-	La plataforma de procesos requiere mínima personalización.	Biorreactor de un solo uso. Conectores de uso único. Plantilla de ADN plásmido. Nucleótidos / Amidas. Enzimas de reacción. 5' cap.	Conectores de uso único. Filtros (ultrafiltros, filtración por flujo tangencial). Consumibles para cromatografía (efluentes, tampones, resinas).	Viales. Adyuvantes. Tapones / anillas de sellado. Excipientes específicos (por ejemplo, carbohidratos).	Hielo seco. Congeladores de almacenamiento
				Plataforma simple, no requiere células huésped.				
				Nueva plataforma, experiencia comercial de los fabricantes limitada.				
				La primera generación requiere almacén en congelador, lo que añade cambios en la distribución y aumenta costos.				
				Requiere diversos materiales a medida, lo que aumenta el costo.				

++ muy favorable, + favorable, +/- neutral, - desfavorable.

Fuente: Elaboración propia.

En resumen, las vacunas de virus enteros inactivados y virus vivos atenuados se pueden clasificar en un único grupo de vacunas de virus enteros. Las vacunas de vectores virales también se basan técnicamente en virus enteros, aunque no suelen clasificarse como tales, al basarse en la administración de una secuencia de ADN o ARN a las células receptoras para que expresen una proteína antigénica, se incluyen



junto con las vacunas de ADNp y ARNm en el grupo de Ácidos nucleicos. Las vacunas de subunidades son las que se basan en el uso de una parte del virus patógeno (por ejemplo, una proteína de superficie) en lugar del virus entero; incluyen las vacunas de subunidades proteicas, las vacunas conjugadas y las de partículas similares a virus (PSV)⁴⁴. Las vacunas de virus dividido se sitúan entre las vacunas de virus entero y las de subunidades, ya que se obtienen descomponiendo partículas virales enteras en múltiples trozos.

Por otra parte, hay que tener en consideración que la producción de vacunas requiere no solo de materias primas para la producción del antígeno y los posibles adyuvantes, sino que también se necesitan viales, tapones, y las cajas para el transporte que pueden exigir diferentes grados de enfriamiento⁴⁵

A partir de los datos comerciales y los códigos de productos identificados por el Banco Asiático de Desarrollo (BAD)⁴⁶, se pone de manifiesto los diversos orígenes de las materias primas y bienes necesarios para producir, distribuir y administrar vacunas, desde los adyuvantes hasta los viales. Igualmente con el COVID-19⁴⁷, los datos comerciales revelan el alto grado de interdependencia comercial en las materias primas y consumibles necesarios para producir, distribuir y administrar vacunas, como se muestra en la figura siguiente:

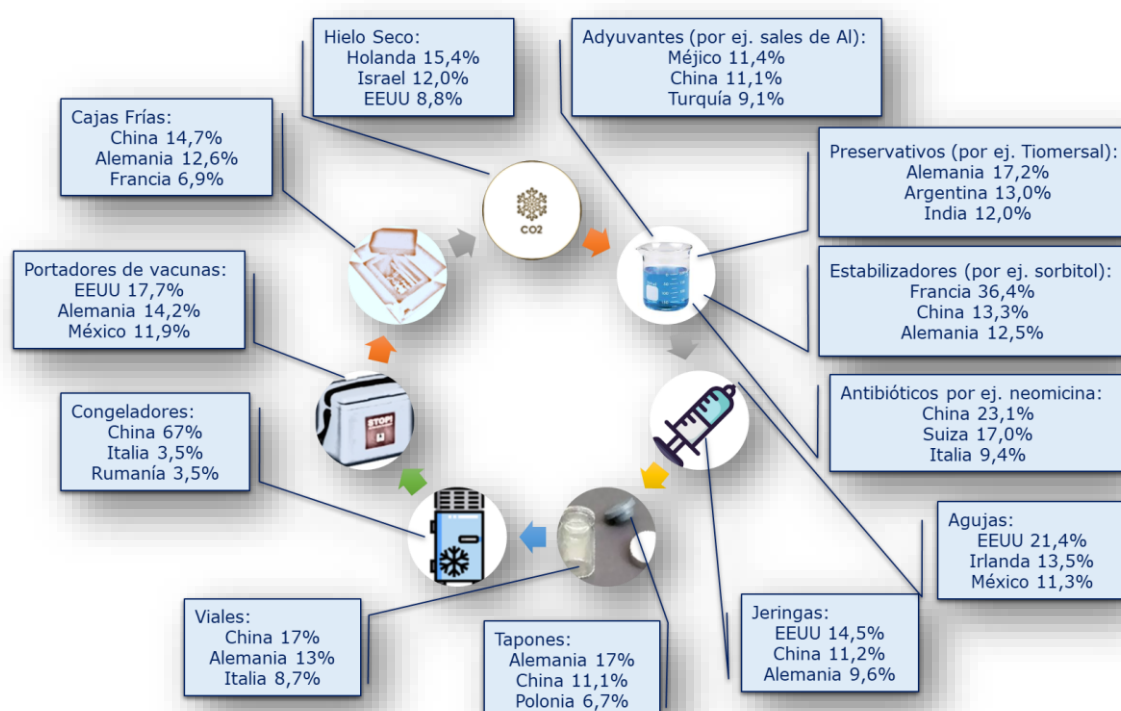
⁴⁴ Para las vacunas PSV, el proceso de downstream es sustancialmente similar al de las vacunas de virus completo. Pero en la fase de upstream es significativamente diferente pues son producidas generalmente por sistemas de expresión recombinante como la levadura de panadería y, por lo tanto, la infección viral no tiene lugar. Moleirinho MG, Silva RJS, Alves PM, Carrondo MJT, Peixoto C. Current challenges in biotherapeutic particles manufacturing. Expert Opin Biol Ther 2019;20:451–65. doi:10.1080/14712598.2020.1693541.

⁴⁵ Para las vacunas COVID-19 de ARNm, es necesario el almacenamiento en frío para mantener las nanopartículas en buen estado y evitar que el ARNm se degrade. Mientras que la vacuna de Moderna es lo bastante estable como para sobrevivir seis meses almacenada a -20 °C (es decir, la temperatura de un congelador doméstico o médico estándar), la vacuna de Pfizer-BioNTech debe almacenarse y transportarse a -70 °C. Pfizer y BioNTech han diseñado "cargadores térmicos" especiales que pueden mantener el producto hasta 15 días a esa temperatura cuando se rellenan regularmente con hielo seco.

⁴⁶ ADB Mapping on Supply Chains for Pandemic-fighting Products, <https://www.adb.org/multimedia/scf/#/>. The World Customs Organisation HS classification reference for COVID-19 vaccines and related supplies and equipment (29 January 2021) for an extended list: <http://www.wcoomd.org/-/media/wco/public/global/pdf/topics/facilitation/activities-and-programmes/natural-disaster/covid-19-list-for-vaccines/hs-classification-reference-vaccines-english.pdf?la=en>.

⁴⁷ OECD (2020), Trade interdependencies in COVID-19 goods, <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/trade-interdependencies-in-covid-19-goods-79aaa1d6/>.

Ilustración 7: Principales exportadores de artículos necesarios para la producción, distribución y administración de vacunas.



Fuente: OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19). Using trade to fight COVID-19: Manufacturing and distributing vaccines. 11 February 2021

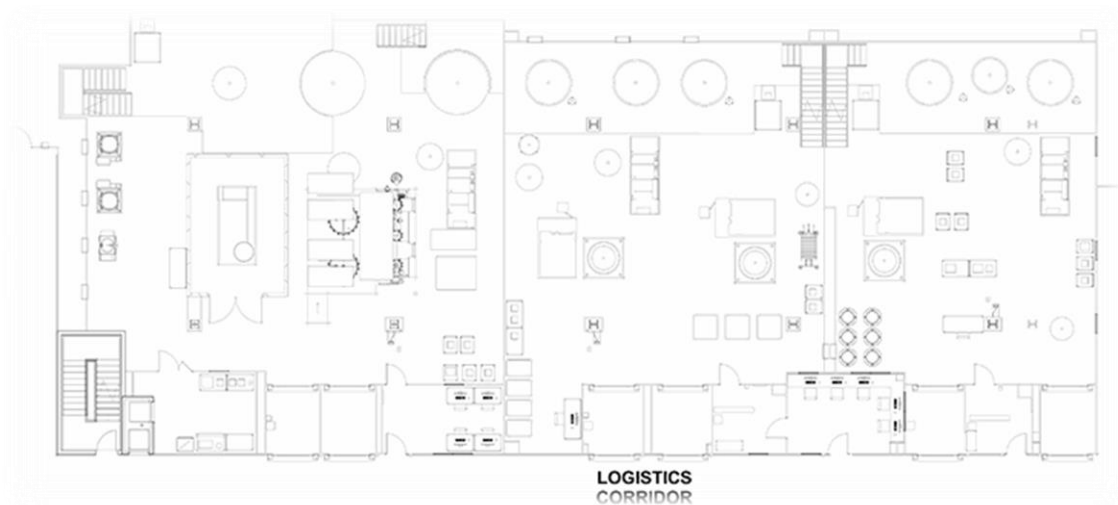
10 Anexo II: modelos de diseño

Existen, de forma genérica, tres modelos básicos de diseño, para una planta de producción de vacunas.

10.1 Modelo lineal

Consiste en una agrupación lineal de estancias con un pasillo común, cada una de las cuales está preparada para un proceso específico de operación. Se configura así una marcha hacia adelante, iniciada por la sala principal, por ejemplo, el local de biorreactores y continua hasta finalizar con el producto, descendiendo, por ejemplo, hasta las operaciones de cromatografía. De esta forma, si un producto está en la fase de cromatografía, se puede volver a iniciar el proceso de producción en un nuevo reactor.

Ilustración 8 : Ejemplo de diseño de planta lineal – tren



Fuente: *Bioprocess Facility Design — Layout Rules and Configurations.*

<https://www.bioprocessonline.com/doc/bioprocess-facility-design-layout-rules-and-configurations-0001>.

Este modelo se adapta bien a varios tipos de aplicaciones comerciales, especialmente a las instalaciones de un solo producto que trabajan con un compuesto no activo⁴⁸. El diseño lineal – tren, dispone de corredores logísticos para actuar como ruta de suministro y para el movimiento de personal.

El corredor de suministro cuenta con un número significativo de esclusas para materiales (MAL) y esclusas para personal (PAL) que aíslan el proceso y los materiales infecciosos en su interior.

Este modelo de diseño de planta es el más adecuado para la fabricación biotecnológica tradicional a gran escala, como vacunas de cultivo celular o anticuerpos monoclonales. En esta aplicación, las materias primas, los recipientes y los medios se bombean desde las salas adyacentes y el producto se bombea hacia el exterior. El pasillo logístico debe acomodar los residuos y el personal mediante un control coordinado de las MAL; no es un procedimiento ideal, pero es factible.

⁴⁸ Un compuesto activo es cualquier material que pueda causar daño químico, fisiológico o físico a los humanos o al medio ambiente.

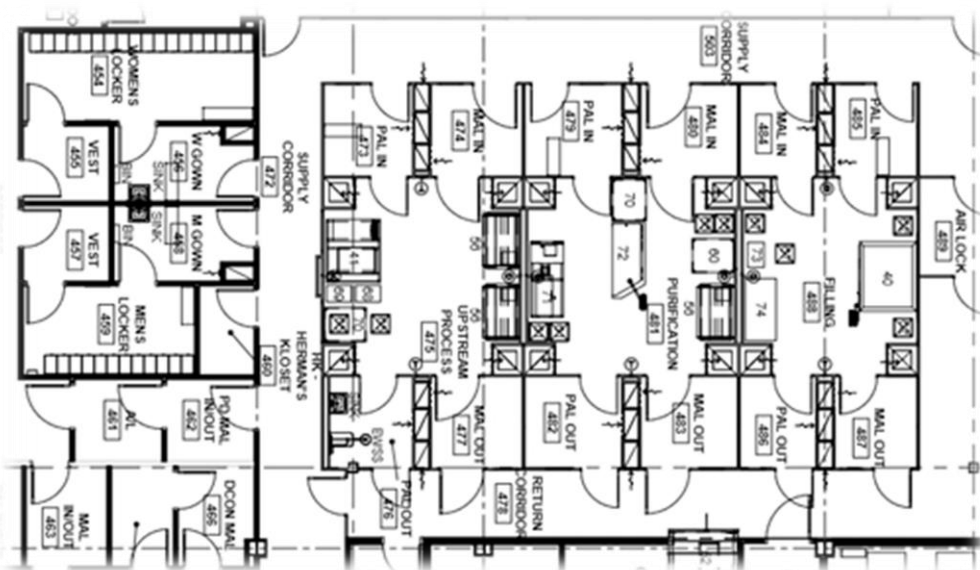
10.2 Apilado

En este modelo, la configuración de los espacios son varias salas polivalentes de mayor superficie y paralelas con un pasillo de suministro limpio en un lado y pasillo de retorno sucio en el lado opuesto.

Esta configuración aísla cada sala mediante sistemas de esclusas, de modo que cualquier proceso importante se realiza de forma independiente y está contenido. Las esclusas para materiales y las esclusas para el personal se configuran como una burbuja de aire, permitiría realizar los tres procesos, upstream, downstream y llenado de forma independiente.

Esta configuración es la más idónea desde el punto de vista de la conformidad. El producto de cualquier sala puede bombearse o transferirse, mediante sistemas de uso único, a la sala siguiente para poder realizarse el siguiente proceso.

Ilustración 9 Ejemplo de diseño de planta tipo apilada.



Fuente: Bioprocess Facility Design — Layout Rules and Configurations

<https://www.bioprocessonline.com/doc/bioprocess-facility-design-layout-rules-and-configurations-0001>.

Esta disposición funciona mejor para la bioproducción comercial multiproducto o para un fabricante por contrato (CDMO). Las salas pueden albergar producción pre-viral o post-viral, por ejemplo.

10.3 Modelo "sala de baile"

En esta configuración, las diferentes salas van a parar a una gran sala principal (sala de baile), polivalente, que da servicio a varios procesos y productos. Esto es ideal para la eficiencia de técnicos y científicos en los procesos, ya que pueden supervisar varias operaciones al mismo tiempo.

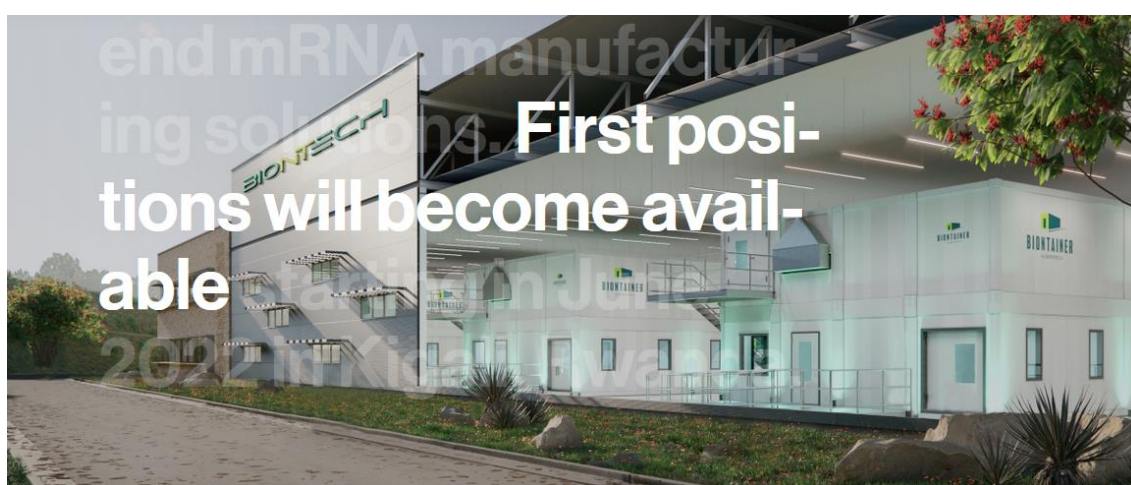
Características:

- La sala de baile tendrá varias vías de salida en función de la manipulación a granel y el envasado del producto.
- Esta configuración es ideal para procesos de I+D y producción clínica.
- El punto débil de este planteamiento, es la falta de segregación de productos y procesos, siendo la contaminación cruzada, un riesgo importante en el mismo.

11 Anexo III: sistemas modulares

Una de las soluciones posibles para poder acomodarse en esta primera fase a las exigencias del socio estratégico y para poder asegurar suficiente flexibilidad para adaptar la planta actual a las exigencias de las fases II y II es **la utilización de sistemas modulares**. Ofrecen un acabado duradero y una ejecución rápida. Los paneles de pared suelen llevar incorporadas redes de tuberías, electricidad e instrumentación, y son conectables, funcionando de forma similar a los conductos de tuberías. Estos sistemas también utilizan paneles de techo transitables, que suelen anular las ventajas de costo de los montantes y paneles de pared tradicionales. El aspecto modular se centra principalmente en la construcción de los locales. El sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) se construye dentro de una estructura superior, con registros de suministro y retorno planificados y precortados.

Ilustración 11: Centro de producción de vacunas ARNm en África por Biontech.



Fuente: <https://www.biontech.com/int/en/home/careers/join-our-biontainer-team.html>

Otra posibilidad es la utilización de **sistemas prediseñados listas para envío**; son salas blancas autónomas que se fabrican y validan fuera de las instalaciones de la planta de producción que se diseña, pudiendo si fuera necesario, incluir los equipos. Se envían completos a su emplazamiento y, se montan en un espacio exterior donde se conectan a los servicios (situados en un recinto adyacente). **Estos sistemas pueden fabricarse y desplegarse rápidamente, siempre que se reduzca al mínimo la personalización** y construirse en un plazo de 12 a 16 semanas. **Para algunas empresas, estas unidades ofrecen una solución de flexibilidad financiera, ya que pueden alquilarse y amortizarse como si fueran equipos.**

En general, este tipo de construcciones listas para envío, puede reducir un proyecto de construcción típico de 18 meses a 8 o 9 meses, aunque hay que considerar el exceso de demanda y los posibles retrasos de los suministros, en la situación actual.

Dentro de la arquitectura modular hay que considerar salas blancas prediseñadas que permitan mezclar y combinar configuraciones de salas para crear la instalación personalizada más eficiente, donde cada módulo de sala de procesamiento está diseñado para conectarse entre sí y crear una sala blanca totalmente integrada y climatizada.

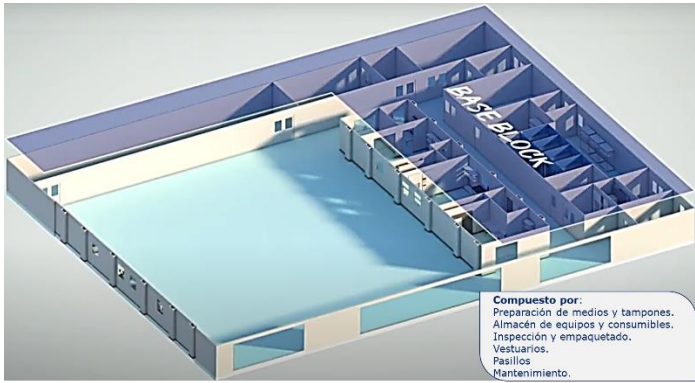

En este tipo de configuración basada en sistemas prediseñados se trabaja con un "bloque base" estandarizado y la adición de módulos de procesamiento totalmente integrados que pueden reorganizarse y reconfigurarse para satisfacer las necesidades

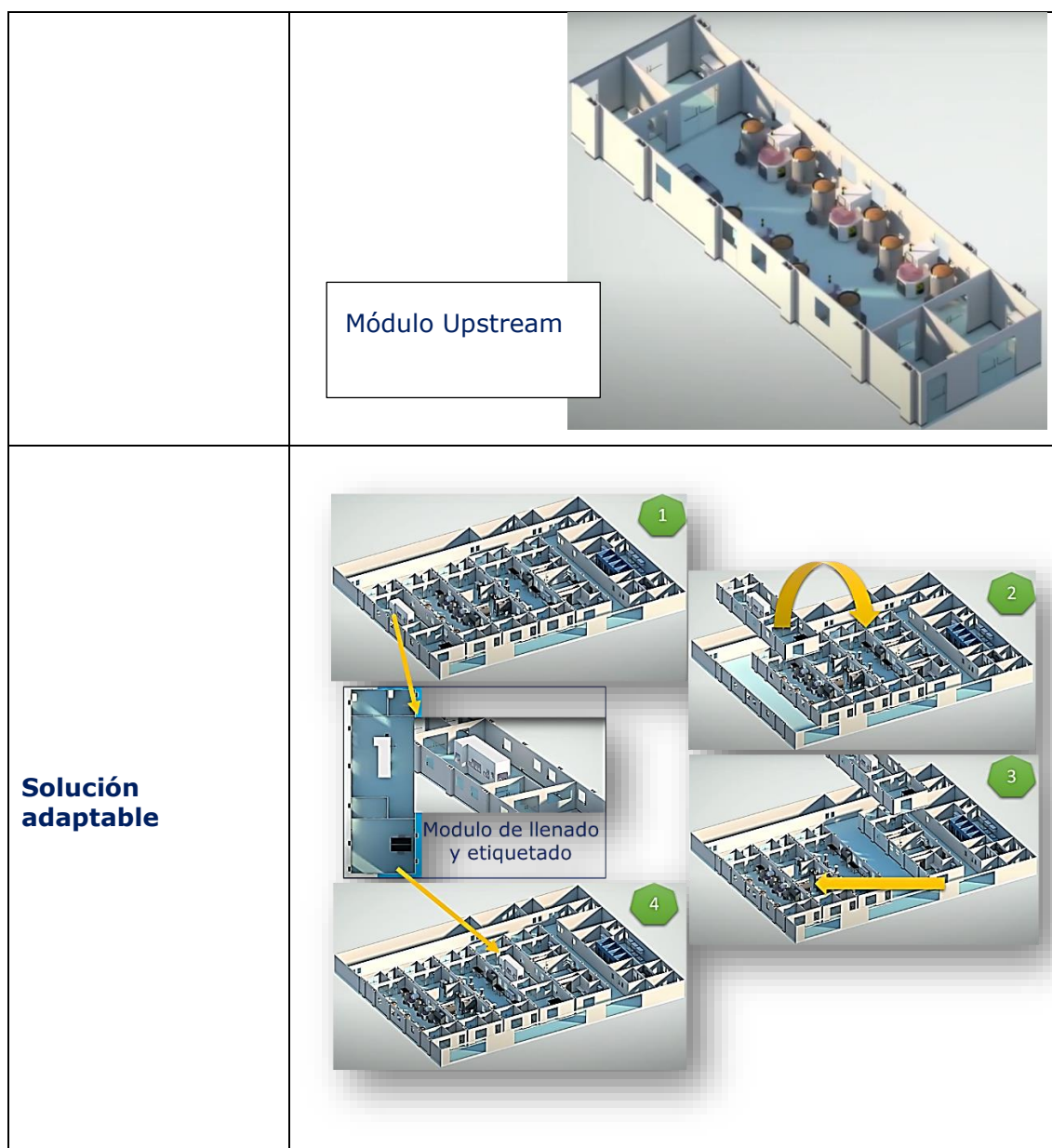
específicas de cada cliente que pueden ir desde salas de cultivo celular hasta envasado; desde unidades prediseñadas hasta salas especializadas, cumpliendo con las normas FDA o EU e industriales. Este diseño es ideal para centros de nueva generación que se deben ir adaptando según su desarrollo de operación.

Los inconvenientes son el costo, tanto del módulo como del transporte y colocación, la disponibilidad, las limitaciones de tamaño, y las exigencias de instalación.

En la ilustración siguiente se muestra el funcionamiento de este tipo de diseño por bloques modulares transportables:

Ilustración 12: Configuración modular adaptable

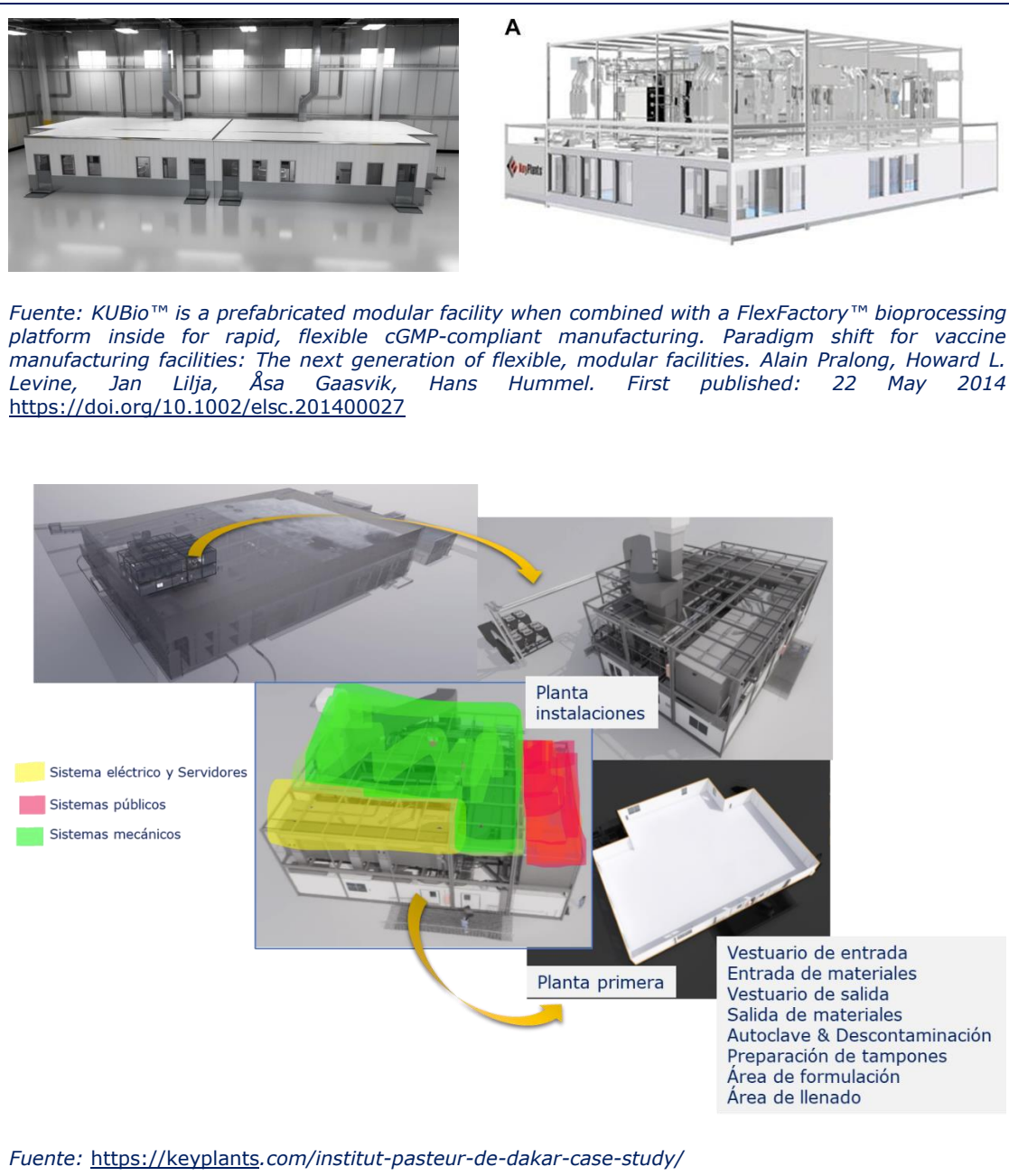
<p>Bloque base.</p>	 <p>Compuesto por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preparación de medios y tampones. ○ Almacén de equipos y consumibles. ○ Inspección y empaquetado. ○ Vestuarios. ○ Pasillos. ○ Mantenimiento.
<p>Módulos intercambiables</p>	 <p>Módulo de llenado y etiquetado</p>



Fuente. Elaboración propia sobre <https://www.aesclean.com/we-do-cleanrooms/>.

Independientemente del tipo de construcción que se decida, para poder llevar a cabo el programa completo del Centro BogotáBio y empezar por la fase I de llenado y acabado, se propone crear un hangar, como envolvente, que acoja módulos móviles. En esta primera fase, el área de llenado y acabado se sitúa cerca de los almacenes y los vestuarios, pero en el futuro, para que el proceso mantenga un flujo de paso adelante, este módulo debe ser trasladado al final del proceso de producción. Para ello se sugiere crear un plenum en el techo practicable, de al menos 1,80 cm de alto, que albergue toda la ingeniería. **La estructura envolvente debe alojar módulos móviles de salas blancas del tamaño que se precise en cada fase.**

Ilustración 13: Ejemplo de envoltente con módulos de salas blancas



La base inicial del diseño de las instalaciones exige disponer de varias salas blancas, cada una de ellas con capacidad para la producción BPM independiente para cada línea de producción, tres según las premisas consideradas, si bien, con los sistemas actuales de llenado y acabado de un solo uso es posible que se puedan reducir a dos o incluso a uno, dependiendo del tipo de vacunas que se acuerden y la normativa al uso. Esto significa que solo se producirá un tipo de vacuna cada vez y que habrá un tiempo de lavado y esterilizado entre líneas de producción. Para que puedan funcionar simultáneamente varios programas de producción, las instalaciones se han diseñado de modo que cada sala limpia de producción esté contenida y apoyada por sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado específicos, a fin de evitar la contaminación cruzada. Además, cada zona cuenta con una serie de servicios de proceso que permiten reconfigurar las instalaciones y los equipos para satisfacer las

necesidades de cualquier desarrollo o producción específicos. Esto permitiría llevar a cabo simultáneamente diferentes campañas de fabricación.

Las salas blancas se han previsto para manipular material de nivel de bioseguridad 2 (BSL2), apto para la producción de vectores víricos no replicantes y vacunas víricas vivas atenuadas, pero se adaptarán en función del equipamiento a incluir. Se han realizado estudios para considerar si en las nuevas instalaciones de BogotáBio podrían manipularse materiales BSL3, que no se incorporarán en la fase inicial de construcción, pero podrían instalarse posteriormente, si se considerara necesario.

La escala operativa de las distintas salas blancas BPM se pueden dividir en tres rangos diferentes:

- Operaciones más pequeñas de hasta 10 L de escala y llenado y acabado manuales (hasta 500 unidades de dosificación).
- Operaciones de escala media de 10-200 L de escala y llenado y acabado semiautomáticos (500-5.000 unidades de dosificación).
- Operaciones más grandes de 200-2.000 L de escala y llenado y acabado automatizados (con tamaños de lote de hasta 72.000 unidades de dosificación).

Es evidente que el equipo de arquitectura ha tenido que hacer frente a numerosos retos, sobre todo en lo que respecta a la naturaleza incierta de las vacunas y los procesos que puedan adoptarse cuando la vinculación del SE esté cerrada. La escala y, por tanto, las necesidades de espacio en cada zona de la planta son especialmente difíciles. Como ya se ha mencionado, **se ha adoptado un planteamiento flexible en cuanto a la disposición de la planta y los equipos, con la adopción de un espacio con muchos servicios en el que pueden establecerse diversas disposiciones de los equipos para satisfacer los requisitos de procesos específicos.** La situación es un poco más previsible en el llenado y el envasado, donde, a escala de fabricación, se adoptará tecnología probada en aras de la fiabilidad considerando el uso de tecnología automatizada, por ejemplo, en el llenado de viales o jeringas pre-esterilizadas. Las instalaciones adoptarán tecnología desechable siempre que sea posible. Se ha adoptado un enfoque similar para la especificación de la línea de llenado de vacunas, en la que todas las piezas en contacto con el producto son de un solo uso. Con ello se sigue una tendencia lógica para abarcar no sólo los biorreactores y los sistemas de manipulación de fluidos asociados, sino que se extiende a todos los elementos del ciclo de producción en los que existe un contacto directo con el producto. Las instalaciones cuentan con laboratorios de control de calidad, situados adecuadamente, para permitir trasladar las muestras de las distintas zonas de producción a los mismos. Una vez construidas, las nuevas instalaciones presentarán muchas de las características de otros centros de desarrollo y fabricación de vacunas, incorporando las tecnologías más avanzadas. Normalmente, las zonas/operaciones de laboratorio deben estar separadas de las zonas de producción. Algunas zonas de laboratorio, en particular las utilizadas para los controles durante el proceso, pueden estar situadas en zonas de producción, siempre que las operaciones del proceso de producción no afecten negativamente a la precisión de las mediciones del laboratorio, y que el laboratorio y sus operaciones no afecten negativamente al proceso de producción. Debido a la gran cantidad de servicios necesarios, hay que tener en consideración que la mayor parte de la primera planta de la instalación está dedicada a una gama completa de sistemas de generación y distribución de los servicios necesarios, para el tratamiento del aire y al agua, el agua para inyección y la generación de aire comprimido y otros. A modo exclusivamente de ejemplo, el fabricante "ABN cleanroom thecnology" ofrece las siguientes posibilidades de sistemas modulares listos para embarcar:

Tabla 29: Sistemas modulares de la compañía ABN cleanroom thecnology listo para embarque.

Producto	ICONIC					INTEGRA					STERICUBE			
Tipo	GO	FLOW	MAXX	MAXX +	PLUS	GO	FLOW	MAXX	MAXX +	PLUS	ONE	VELOX	HOSPIX	GENEFAB
Tamaño de la sala limpia	24m²	36m²	54m²	72m²	A medida	24m²	36m²	54m²	72m²	A medida	26m²	A medida		
Clasificación ISO (hasta)	ISO6					ISO4					ISO7		ISO4	
Clasificación cGMP (hasta)	-					cGMP B					cGMP C		cGMP B	
Ubicación de uso	Interior					Interior					Interior o exterior			
Plazo de entrega*	3-5 semanas				5 semanas	3-5 semanas				5 semanas	8 semanas	12 semanas	16 semanas	16 semanas
Periodo mínimo de alquiler	36 meses					36 meses					6 meses	36 meses	60 meses	60 meses
PAL	1 PAL					1 o 2 PAL's					1 PAL	Según requerimientos del cliente		
MAL	1 MAL o 1 pasa-chasis					1 MAL o 1 pasa-chasis					1 MAL	Según requerimientos del cliente		
Control de temperatura	Si					Si					No			
Control de humedad	No					Si					No			

Fuente: <https://www.abn-cleanroomtechnology.com>.

PAL: personal air lock.

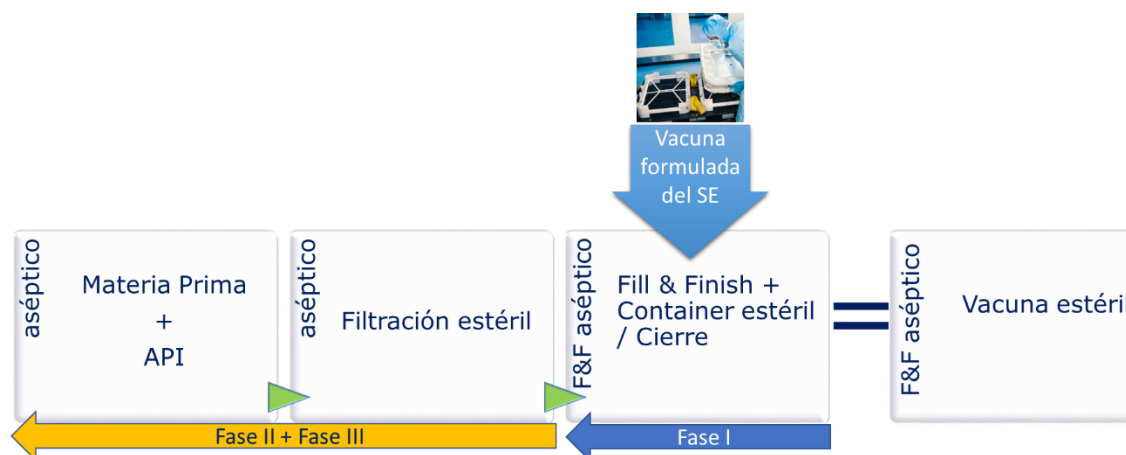
MAL: material air lock.

* Los plazos de entrega son orientativos. Los mismo se deben verificar, puesto que la situación actual de alta demanda ha distorsionado los mismos.

12 Anexo IV: equipamiento de llenado y acabado

Los sistemas de llenado y acabado, son específicos y requieren áreas de trabajo limpias, adecuada a las características de los diferentes niveles de estanqueidad del mismo.

Ilustración 14: Etapas del proceso de llenado y acabado aséptico



Fuente: elaboración propia

Una regla empírica común para diseñar una línea de llenado es que el rendimiento de la máquina es como máximo del 80%⁴⁹. En este cálculo se tiene en cuenta los tiempos de llenado del producto (PF) y el cambio de la línea de llenado⁵⁰, que incluye la supervisión medioambiental posterior al llenado (EM), la limpieza de la línea (LC), la avería de la máquina (MB), la limpieza de la línea (LWD), el cambio de formato de las piezas (CFP), la limpieza final de la línea (FLWD) y el cambio del aislador (ITA). La fórmula aplicable se resume en:

$$\text{Utilización de la línea de llenado} = \frac{\text{PF} - (\text{EM} + \text{LC} + \text{MB} + \text{LWD} + \text{CFP} + \text{FLWD} + \text{ITA})}{\text{Tiempo de Producción disponible}} \times 100$$

En los cálculos de demanda realizados para la vinculación con el socio estratégico, ya fueron aplicados, estos valores de rendimiento.

La selección de un sistema de F&F debe tener en cuenta, entre otros, los siguientes parámetros:

- Tipo de barrera: aislador, sistemas de barrera de acceso reducido, RABS en inglés, sistemas cerrados robotizados estandarizados.
- Dimensiones totales del sistema. Huella requerida para operación y mantenimiento.
- Tipo de contenedores que permite: viales, jeringas, contenedores nest, cajas deslizantes.
- Velocidad de producción.
- Tipo de dispensación: peristáltico o por pistón.

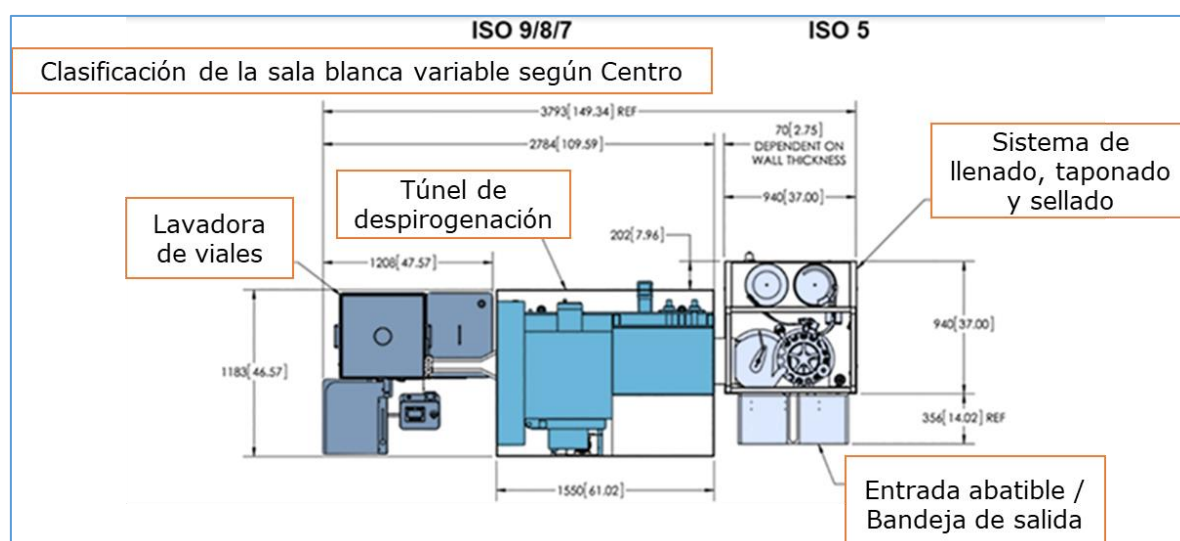
⁴⁹ <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/manual-aseptic-processing-the-last-resort-or-the-best-approach-0001>.

⁵⁰ Al utilizar sistemas de uso único y una sola línea de F&F para tres vacunas, este valor puede ser superior.

- Tipo de tapones: para viales o para liofilización.
- Sistema de sellado: crimpado o presión.
- Cierre para jeringas/ cartuchos: por vacío, vent-tube⁵¹ u otro combinado.
- Materiales de fabricación del equipo: acero inoxidable de grado farmacéutico, plástico, elastómeros, ...
- Tipo de interface con el operario para su control: software, pantalla, ...
- Sistema de pesado: en línea, o peso estadístico.
- Línea de rechazo: si / no.

En la ilustración siguiente, se describe los elementos básicos de un equipo de llenado y acabado.

Ilustración 15: Esquema básico de los elementos de un sistema F&F



Fuente: Aseptic Fill/Finish – A Market Shift Toward Small Scale Batch Processing. Nov 2021. BPS Crowthorne.

En las etapas de llenado y acabado se realiza el envasado aséptico de la vacuna, para posteriormente etiquetar y empaquetar el envase para su distribución. Los cambios rápidos en la tecnología y, la necesidad de dar respuesta a una demanda versátil, requieren que estas áreas sean muy flexibles y con una gran capacidad de adaptación; se tiende a buscar, sistemas cada vez más pequeños. Sin embargo, los requerimientos de normativa y seguridad que se exigen han aumentado en los últimos años, lo que ha supuesto cambios en la configuración de los mismos, sectorizando, robotizando y generando sistemas en paralelo que aseguren el cumplimiento de las normas GMP, no solo de la línea de llenado y acabado, sino incluso de sus elementos individuales:

Las **tendencias actuales**, en los procesos de F&F, por tanto, son:

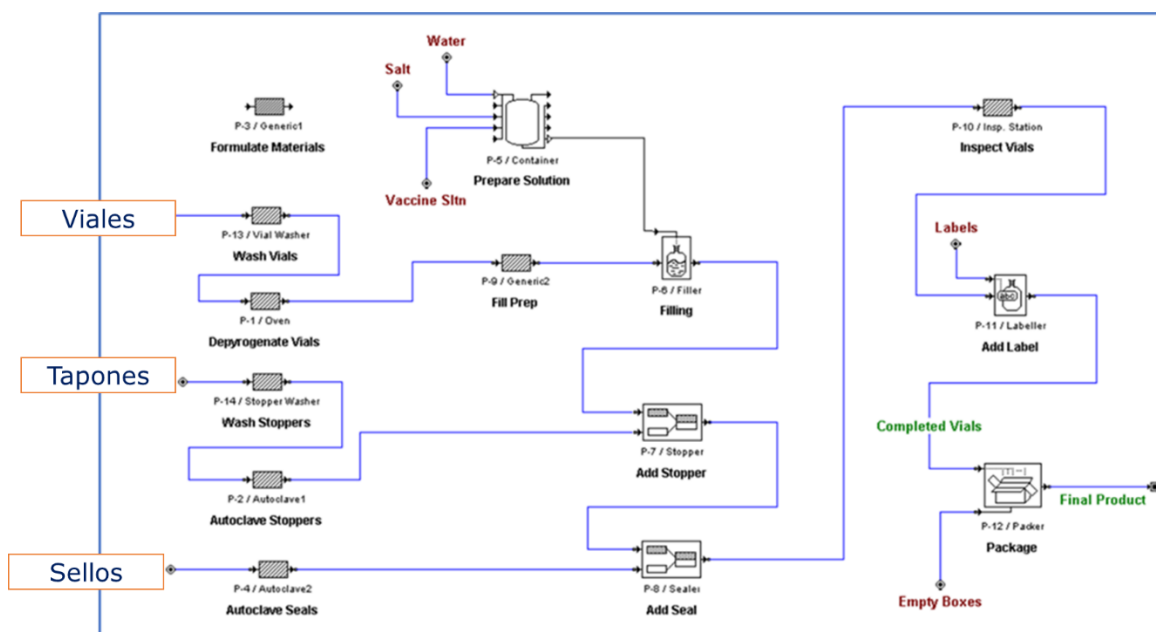
- Mínimo espacio ocupado. Se puede liberar espacio en las instalaciones para otros equipos de proceso y maximizar así el uso sala blanca.

⁵¹ Colocación del pistón asistida por tubo de vacío/ventilación: método por el cual se coloca un émbolo dentro de un tubo estrecho en estado comprimido, y se introduce en la jeringa.

- Diseños específicos de equipos: los operadores pueden trabajar con lotes pequeños en instrumentos diseñados para rendimientos menores, lo que mejora la eficiencia, en lugar de utilizar instrumentos mucho más grandes, para trabajar en escalas que equivalen a una fracción de la capacidad total.
- Disminución de costos de funcionamiento del sistema ya que no es necesario alimentar instrumentos de gran tamaño y utilizarlos para tamaños de lote muy inferiores a la capacidad operativa del sistema.
- Se mantiene el cumplimiento de las GMP asociado a la unidad.
- Inclusión de opciones de validación del sistema F&F con documentación de apoyo para asegurar trazabilidad y rendimiento al finalizar cada lote, lo que permite introducir mejoras por el Departamento de Calidad e Ingeniería.
- Se introducen mejoras que cada día son más comunes, como, por ejemplo, son el llenado de líquidos de alta precisión y el control de pesaje.

Cada fabricante dispone de su propio sistema de F&F, pero en general, el proceso típico se desarrolla según las siguientes etapas:

Ilustración 16: Diagrama de flujo ejemplo de F&F con viales.




Fuente: <https://www.intelligen.com>.

1. Preparación de los envases: lavado.
2. Esterilización (despirogenado) inicial de envases tras lavado. Salvo que se utilicen envases pre-esterilizados, que no requiere de las dos fases anteriores, pero requerirá de sistemas de apertura del envoltorio primario, secundario para la fase de llenado.
3. Preparación de los tapones: estos, a su vez, deben estar esterilizados, ya sea porque se adquieren en condiciones de pre-esterilidad o porque han sido procesados con anterioridad en otra área.
4. Llenado del producto en el envase. Mediante procesos semiautomatizados o automatizados según opciones de los sistemas de envasado y llenado. Se pueden configurar múltiples opciones de envases o viales para garantizar la

estandarización de las dosis y eliminar el desperdicio y las pérdidas en las instalaciones.

- 4.1 Procesamiento posterior: liofilizado. No considerado en este proyecto.
5. Tapado y sellado de los envases una vez llenado.
6. Almacenamiento según condiciones requeridas de temperatura.

Los equipos a considerar en esta área son:

	En función del tipo de contenedor
Lavadora de viales (para reducir partículas 1000 veces)	Con viales. Con jeringas, se utiliza sistema contenedor "Nest" ya estéril y listo para uso.
Sistema de despirogenización ⁵²	Con viales. Con jeringas, se utiliza sistema contenedor "Nest" ya estéril y listo para uso."
Sistema desembalaje de sistemas Nest (eliminación del primer envase + liberación del envase secundario)	Con jeringas 
Pesado de control: fase de prellenado	Con viales. Opción en muchos fabricantes.
Sistema de llenado	
Pesado de control: fase posterior al llenado	Con viales. Opción en muchos fabricantes.
Sistema de taponado (Stopper)	Difieren si es vial o jeringa. Con jeringa requiere un equipo independiente.
Sistema de sellado (anillo de Al)	Con viales

* Para jeringas, se requiere un módulo adicional que pesa por muestreo estadístico.

El uso de jeringas precargadas es un método de administración de fármacos bien establecido tanto para biológicos complejos como para fármacos tradicionales de moléculas pequeñas. Presentan ventajas sobre otros tipos de envases, entre otros:

- Reducen los errores de medicación.
- Permiten una preparación y administración rápida y segura.
- Tienen una larga vida útil.
- Reducen el riesgo de sobrellenado.

⁵² Esterilización por calor seco para reducir el nivel de pirógenos; se utiliza aire caliente a temperaturas que varían de 160 a 400 ° C.

Sin embargo, altera la configuración de los sistemas de llenado-acabado frente a la utilización de los viales, al requerir instalar módulos adicionales en las líneas de F&F. Su utilización presenta las siguientes características:

- No requiere de lavado, ni despirogenización, puesto que los contenedores “nest”⁵³ viene estériles y listo para su uso.
- El control de peso resulta más complejo y reduce las velocidades de producción con brazos específicos para cálculo por peso estadístico.
- Requiere de sistemas de bandeja “nest”, con entradas semi-manuales o automáticas para eliminar el embalaje primario, secundario y el liner.
- Después del sellado, se requiere la colocación del émbolo. Para evitar problemas con la estabilidad y el rendimiento del fármaco, el llenado y taponado de jeringas requiere una colocación precisa del mismo. Existen diferentes tecnologías:
 - Colocación tradicional del émbolo: colocación ventilada (taponado por deslizamiento). Se coloca un émbolo dentro de un tubo que se introduce en el cuerpo de la jeringa. Al retirar el tubo de la jeringa, una varilla mantendrá el émbolo en su sitio. A continuación, el émbolo se expandirá hasta adaptarse al diámetro de la jeringa. Inconvenientes, rotura o arruga del émbolo, burbujas que limitan la calidad del producto. Estas interacciones pueden generar contaminación y disminuir la vida útil. Algunos compuestos pueden ser sensibles al O₂ y producir alteraciones del mismo en la jeringa. NO es recomendable para productos biológicos complejos.
 - Colocación del émbolo sin burbujas por vacío: Para eliminar el O₂ se puede emplear dos métodos: insertar un gas inerte o realizar el vacío. Para reducir la burbuja de aire, se hace el vacío en cada jeringa, lo que provoca una presión diferencial. Esta presión introduce el émbolo en la jeringa. La colocación al vacío no comprime los émbolos y deja un espacio mínimo entre el medicamento y el émbolo. Este método elimina muchos de los problemas observados en el proceso tradicional. También es el método seleccionado para los productos biológicos de alta viscosidad, como los medicamentos oftálmicos. La dificultad que represente esta tecnología es la entrega de niveles fiables y consistentes de vacío dentro de la cantidad limitada de tiempo disponible para el proceso de taponado, lo que se puede evitar con sistemas automatizados. Sin embargo, las máquinas con asistencia mecánica y un mayor control de los niveles de vacío superan este obstáculo. Entre las ventajas del llenado sin burbujas, se incluyen:
 - Precisión de la dosificación: la orientación de la jeringa no afecta a la administración de la dosis al paciente, al eliminar el aire.
 - Garantía de esterilidad: durante el transporte disminuye la probabilidad de movimiento del émbolo y mantiene el entorno estéril dentro de la jeringa.
 - Estabilidad biológica: impide la agregación de proteínas como consecuencia de la interacción con el O₂, con lo que se mantiene la estabilidad de los fármacos sensibles al mismo.

⁵³ Posibles proveedores principales de cubetas nest para jeringas: ARaymond, Daikyo Seiko, Datwyler Group, Ompi, Schott AG, Schott Kaisha y SiO₂ Medical Products.

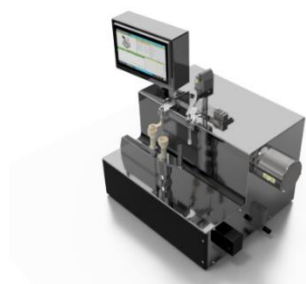
- Cubetas vibratorias tradicionales frente a formatos “nest” listos para usar: en los procesos tradicionales de llenado-acabado se utilizan cubetas vibratorias para conseguir una orientación adecuada de los émbolos y los cierres del sistema automatizado. Los recipientes vibratorios generan partículas debido al movimiento del propio recipiente y de los émbolos que contiene. La intervención del operario es inevitable en estos sistemas debido a la caída de los émbolos y a la limpieza obligatoria de la cuba vibratoria para reducir, aunque no eliminar, las partículas generadas. Esta intervención reduce significativamente el rendimiento y la garantía de esterilidad de cualquier medicamento. La utilización de bandejas nest (contenedores listos para utilizar en los procesos de F&F, ya esterilizados) son un sistema que garantiza un mínimo contacto operador – contenedor, solo en la rotura del primer envoltorio, no tiene partes en contacto indirecto con el producto y reduce drásticamente la generación de partículas, al no utilizar cubetas vibratorias. Proporcionan mayor certidumbre en el rendimiento.

12.1.1 Nivel de automatización y velocidad, según demanda

Los sistemas de llenado y acabado pueden ser automatizados o manuales, si se requiere una baja producción.

En un escenario de lotes pequeños o de baja producción, los tiempos de cambio más largos en relación con la duración del llenado del producto pueden dar lugar a una mala utilización del sistema y a una mala economía de llenado, debido a que el sistema debe ser sometido a un cambio completo entre cada pequeño lote. El procesamiento aséptico manual (PAM) puede ser una solución para estos casos.

Aunque el operario desempeña un papel central con este enfoque, las cGMP deben ser utilizadas, dado que la fuente más probable de contaminación del producto en una sala de producción procede del operario; es fundamental separar al operario de la operación, en la mayor medida posible.



Existen varias opciones de equipos que permiten mejorar la técnica aséptica, con equipos de llenado, sellado y cierre de sobremesa para viales, jeringas o contenedores, son sistemas semiautomáticos teniendo en cuenta las cGMP totalmente compatible con salas blancas, cabinas de bioseguridad, campanas de flujo de aire laminar y entornos de aislamiento aséptico.

Fuente: <https://www.ast-inc.com>.

Los rendimientos típicos de un operario formado para PAM son de 1 a 20 cpm. El operador utilizaría la siguiente secuencia de operaciones:

- Colocar el envase listo para usar (ready to use (RTU) container) (cartucho, jeringa, vial, etc.) en la célula de carga de llenado.
- Dispensar una cantidad precisa de producto en el envase utilizando la máquina de llenado.
- Aplicar el tapón al envase utilizando pinzas esterilizadas en autoclave.
- Mover el envase completamente tapado de la máquina de llenado manual a la máquina de cierre manual.
- Aplique el tapón de cierre, el émbolo, etc. al envase utilizando pinzas esterilizadas en autoclave.
- Cerrar el envase con la máquina cerradora de envases.

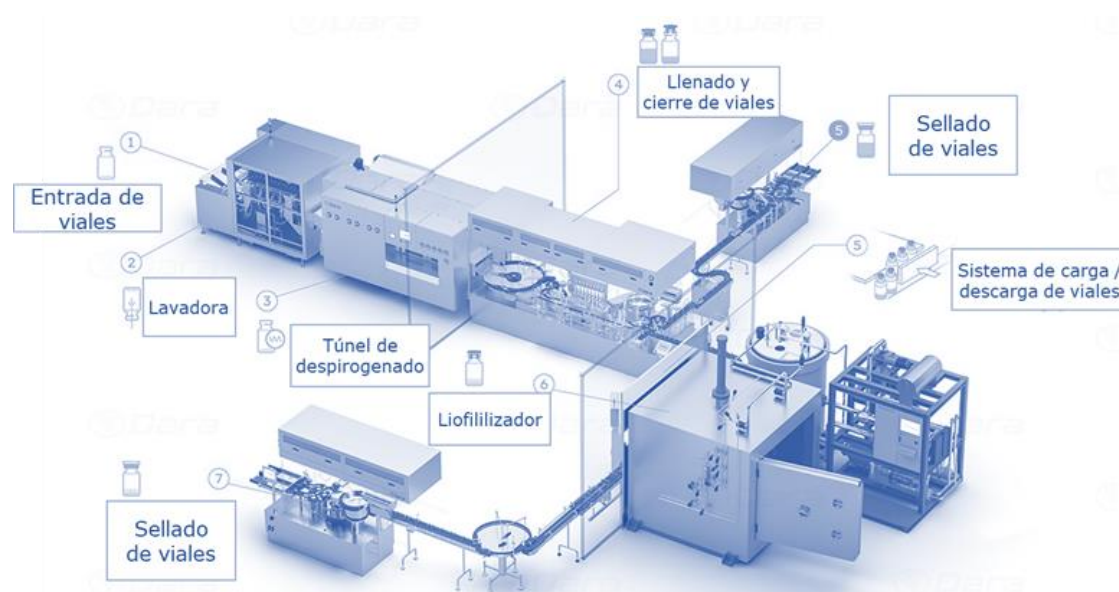
- El uso de un vial cerrado listo para el llenado es un proceso similar: se perfora el tapón con una aguja no perforante, se dispensa una cantidad precisa de producto en el envase y se vuelve a sellar el tapón con un rayo láser.

Dado que los equipos PAM utilizan pocas piezas de formato, si es que utilizan alguna, es muy fácil cambiar entre tamaños y tipos de envases. Este equipo puede alojar viales de cualquier tamaño, así como cartuchos, bolsas intravenosas, jeringas o incluso novedosos envases de desarrollo. El procesamiento aséptico manual también permite el uso de componentes preesterilizados, lo que reduce aún más los costos de capital y la huella de las instalaciones, ya que no se requieren lavadoras de componentes ni hornos de despirogenización.

El PAM puede ejecutarse dentro de campanas de flujo laminar, cabinas de bioseguridad o aisladores, en función de la aplicación, las características del producto, el nivel de protección requerido y las limitaciones de costos del proyecto.

Sin embargo, la necesidad de producir grandes demandas, requiere de **sistemas robotizados**, muy flexibles, pero estandarizados, mejorando costos, por ejemplo, los sistemas con aisladores cerrado para el llenado de pequeños lotes de viales farmacéuticos o aisladores con guantes o RBAS capaces de producir grandes volúmenes de producto de calidad y de forma eficiente. Las posibilidades son variadas desde 150 viales/hora para pequeños volúmenes, 6.000, 12.000 viales /hora (200 viles/min) hasta sistemas de alta velocidad con capacidades de > 500 viales/min. La contrapartida de esta eficiencia y alto rendimiento reside en la falta de flexibilidad y el elevado costo de capital.

Ilustración 17: Ejemplo de sistema de F&F con liofilizador de alto volumen



Fuente: Dara. <https://www.dara-pharma.com/es/8-2-dara-tecnologia-farmaceutica>.

En un centro multiproducto, el uso de la robótica en el equipo de llenado/acabado facilitará diferentes envases, cartuchos, viales y jeringuillas, con productos de distintas viscosidades. Sin embargo, a diferencia de las instalaciones con equipos de llenado y envasado de alta velocidad y altamente automatizados, la mayoría de las operaciones de la instalación serán independientes entre sí, con equipos, como las llenadoras, independientes para cada producto. Los equipos independientes mitigan la necesidad de reequipamiento y permiten a la empresa cambiar continuamente la producción de un producto a otro. Los equipos tienen componentes desechables para

el recorrido del producto y cambios mínimos en las piezas, lo que facilita aún más el cambio rápido de un producto a otro.

12.1.2 Tipología

Los sistemas de F&F pueden ser de dos tipologías según el nivel de interacción operario – producto: con aisladores o con sistemas de barrera de acceso reducido, RABS en inglés.

- **Sistemas con aisladores:** los sistemas de llenado y acabado con aisladores son el estado del arte de la tecnología. Consiste en un recinto totalmente cerrado, equipado con un circuito de aire dedicado, en el que se pueden segregar las máquinas. Normalmente está fabricado con una estructura de acero inoxidable 316L, todas las ventanas son de vidrio templado, todas las paredes interiores tienen esquinas redondeadas y no hay grietas para permitir una limpieza fácil y útil. La clasificación de la estanqueidad al aire de estos sistemas se realiza siguiendo la norma ISO 10648-2. Estas características permiten que pueda ser limpiado con ciclos semiautomáticos “in-situ”, muy útiles para eliminar restos de productos contaminantes y, utilizar procesos de descontaminado con agentes en fase vapor, como el Peróxido de Hidrógeno Vaporizado, con ciclos totalmente automáticos. Internamente, el aislador debe garantizar un entorno de clase A y por estructura estanca, la sala de producción circundante puede clasificarse en grado C o D según construcción. Un aislador aumenta la complejidad del proyecto global, ya que implica la selección de un proveedor que pueda suministrar toda la línea de llenado como “única fuente”, pero al tener un único socio, puede ayudar a reducir los costos de ingeniería y validación, proporcionando un sistema de automatización estandarizado y una recogida de datos centralizada.

Las ventajas son una alta protección del producto y del operador, rebajar el local a grado C o D con el consiguiente ahorro de costos, control de la temperatura y humedad dentro del aislador con un sistema dedicado de HVAC, y ahorro de energía con la posibilidad de recirculación del aire. **Sin embargo, no permite actualizaciones y su presupuesto es elevado.**

La posibilidad de rebajar el grado requerido de la sala blanca donde se instale el sistema de F&F con aislador, significa:

- Menor cantidad de aire requerido en la sala blanca donde se instale.
- Menos muestreo de aire (partículas y microbiológico).
- Menos tiempo empleado por los operarios para entrar/salir de la sala clasificada.
- Vestimenta menos costosa.

Como ejemplo, en la siguiente tabla, se puede observar el impacto de este tipo de equipos con aislador, sobre los m2 requeridos, según el grado de la sala blanca donde se instale:

Tabla 30: Tipo de grado de sala blanca según tipo de equipo de F&F

F&F	Grado necesario	m2	Tipo
Sala blanca convencional	A	68	Flujo unidireccional.
RABS abierto o cerrado	A	20,6	Flujo unidireccional dentro del RABS + 50cm de flujo unidireccional abierto en el lado del operario.
	B	27	
Aislador	A	20,6	

F&F	Grado necesario	m2	Tipo
	C	47,2	Flujo de aire unidireccional solo dentro del Aislador.

Fuente: <https://ima.it/pharma/product-insights/barrier-technology/open-rabs-closed-rabs-and-isolators-focus-on-energy-savings>.

Comparando⁵⁴:

- La adopción de un RABS abierto o cerrado permitirá reducir los costos de manipulación de aire en aproximadamente un 35%, comparado con una instalación en sala blanca convencional.
- La adopción de un aislador permitirá reducir los costos de tratamiento del aire en aproximadamente un 64%, en comparación con una instalación en sala blanca convencional.
- La adopción de un aislador permitirá reducir los costos de tratamiento del aire en aproximadamente un 45%, en comparación con una instalación con RABS abierto o cerrado.
- **Sistemas de barrera de Acceso Reducido (RABS, en inglés):** es una protección rígida hecha de paredes transparentes (policarbonato o vidrio), equipada con un número adecuado de bridas para ventanas de acceso y guantes. Se instala encima de las máquinas de llenado y/o taponado, separándolas del área circundante. Este sistema permite realizar todas las operaciones dentro de la máquina, como limpieza, carga de tapones/cápsulas de aluminio, extracción de viales, ... sin necesidad de abrir las paredes de protección. Los RABS pueden ser de tipo pasivo o activo.
 - Un RABS pasivo, no está equipado con un sistema de aire dedicado. Esto requiere que se suministre el flujo laminar desde el sistema de la sala blanca donde esté situado.
 - Un RABS activo, está equipado con un sistema de ventilación de aire independiente de flujo laminar, que forman parte del propio RABS y, por tanto, parcialmente independiente del flujo de la sala donde se situó en equipo.

En ambos casos el área dentro del RABS debe ser de clase "A", y el área circundante debe clasificarse como "B". Ambos se consideran abiertos porque el aire utilizado para el flujo laminar se expulsa a la sala de producción, sin ningún tipo de control ni filtración.

Los RABS abiertos, son fáciles de instalar, sin un costo elevado, con facilidad para validar y ofrecen la posibilidad de rebajar el área a grado B. **Sin embargo, no ofrecen protección al operador y no son válidos para productos tóxicos.** La temperatura y la humedad son dependientes de las condiciones ambientales del local donde están instalados; no hay posibilidad de reciclar el aire utilizado en el interior, ahorrando consumo de energía; no hay posibilidad de realizar ciclos de limpieza in situ; no hay posibilidad de realizar ciclos automáticos de descontaminación (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno vaporizado).

Un RABS cerrado consiste en que el aire no se expulsa a la sala de producción, sino que se recicla y/o expulsa a través de un canal controlado y bien definido, lo que

⁵⁴ Estos cálculos no tienen en cuenta la posibilidad de recircular el aire. Esta posibilidad está disponible para las tres configuraciones, pero con mayor eficiencia con la tecnología de aisladores, debido a su estructura sin fugas. <https://ima.it/pharma/product-insights/barrier-technology/open-rabs-closed-rabs-and-isolators-focus-on-energy-savings/>.

permite control de la presión y trabajar con productos ligeramente tóxicos. La estanqueidad al aire de estos sistemas no se realiza utilizando la norma ISO 10648-2, que suele aplicarse para los aisladores, ya que en el mercado existen diferentes soluciones, con precios muy dispares. Ante la ausencia de certificación de estanqueidad, estos sistemas no pueden ser utilizados para productos altamente tóxicos. Estos sistemas deben asegurar un entorno de clase A y el entorno debe estar clasificado como B.

Como ventajas es fácil de instalar y validar, permite rebajar a grado C el espacio de producción; como sistema cerrado permite el control de la temperatura y la humedad y posibilita el reciclado del aire interior. Como inconvenientes aparte de no poder rebajar la clase y terne que ser C, existe limitación en la protección del operador, luego no se puede utilizar para productos tóxicos; no hay posibilidad de realizar ciclos de limpieza in situ; no hay posibilidad de realizar ciclos automáticos de descontaminación (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno vaporizado).


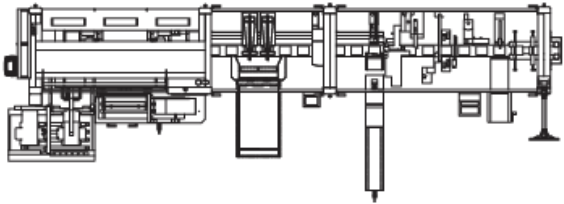
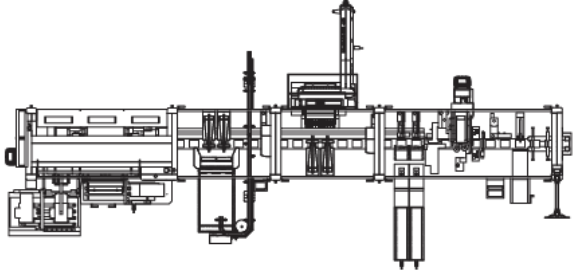
12.1.3 Máquinas para inspección

Si bien, las líneas automatizadas de llenado y acabado, tienen opcionalmente líneas de inspección para rechazo de viales, todo envase, ya sea vial o jeringas o contenedores, antes de su embalaje definitivo, requiere de inspecciones visuales, ya sean manuales, semi-automática o automáticas. La inspección puede incluir múltiples criterios, como la presencia de cuerpos extraños en el producto, impurezas y daños en las paredes laterales, el fondo, el hombro o la zona de cierre de un envase o burbujas.

Los sistemas manuales, son principalmente para inspección de lotes pequeños, o para inspección secundaria en procesos con equipos semi - automáticos o automáticos. Los sistemas manuales o semiautomáticos, deben ser flexibles, para que se puedan adaptar a cada operador y con diseño cGMP; entre otras características con controles fáciles de usar, ajuste hidráulico de la altura, reposabrazos adaptables, intensidad luminosa configurable, lupa, diferentes fondos e indicadores LED para garantizar el cumplimiento de los intervalos de inspección obligatorios. También podemos considerar equipos individuales para viales o jeringas, y con una inversión menor, considerar equipos semi-automáticos. Aproximadamente cinco veces para rápidos que la inspección manual; parámetros como la velocidad de rotación del vial o jeringa, la intensidad de la luz, lupa y nivel de interfaz con el operario, son parámetros a considerar en la selección de este tipo de equipos.

En la tabla siguiente, se pueden observar ejemplos de las mismas:

Inspección manual	
-------------------	--

Inspección semi - automática	
Inspección automática, modularidad	<p>Para viales:</p>  <p>Ampliación con el módulo para jeringas:</p> 

Igualmente es importante **la prueba de integridad del cierre de contenedores** (container closure integrity test, CCIT). Los defectos que provocan fugas en un vial estéril no son necesariamente defectos que se detectarán mediante un proceso de inspección visual⁵⁵, por ejemplo, ocultos por el engarce, grietas y raspaduras microscópicas en el vidrio, o defectos temporales como la apertura del tapón. Para ello se deben realizar una serie de pruebas de integridad de cierre, conocida como detección de fugas. Durante el proceso de llenado, los sistemas de inspección en línea para viales vacíos, la posición del tapón o la calidad del taponamiento del vial, pueden aumentar aún más la calidad del producto y su seguridad. La esterilidad del producto y la seguridad del receptor de la vacuna, comienza en la fase de desarrollo del producto, al evaluar la idoneidad del envase primario en su capacidad de ofrecer una barrera estéril gracias a su sistema de cierre para evitar contaminación o fugas del producto.

La primera guía regulatoria oficial se publicó en 2008, por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA); estableció el CCIT como un requisito, vinculándolo estrechamente al concepto de integridad microbiológica. En ese mismo año, la Comisión Europea publicó una guía relacionada con la fabricación de medicamentos estériles. En agosto de **2016, la revisión del Capítulo 1207 (Package Integrity Evaluation – Sterile Products) de la Convención de la Farmacopea de EE. UU. impulsó una nueva dirección para los procesos de CCIT.** El capítulo revisado

⁵⁵ Las vacunas virales vivas y las terapias basadas en genes y células requieren temperaturas de almacenamiento en frío profundo (-80 °C hasta crio) que pueden presentar riesgos para el rendimiento de sellado de los componentes del contenedor.

aconsejó que, para el CCIT de nuevos productos farmacéuticos, los desarrolladores de fármacos deberían alejarse de los métodos “probabilistas” (prueba de ingreso de tinte, de inmersión microbiana, o provocación de aerosoles microbianos) **hacia un mayor uso de los métodos “deterministas”**, siendo estos últimos más objetivos, y cuantitativos. La EU inició la revisión en 2020 de los requisitos para la fabricación de productos estériles (Annex 1 Revisión, February 20th, 2020), finalizando la misma, en agosto de 2022; contienen nuevos requisitos para las pruebas de CCI en la fabricación. El nuevo Anexo 1 entrará en vigor el 25 de agosto de 2023⁵⁶:

Tabla 31: Tecnologías CCIT descritas en USP <1207>.

Determinista	Probabilista
Conductividad eléctrica y capacitancia (detección de fugas de alto voltaje) (HVLD)	Emisión de burbujas
Análisis de espacio libre de gas por láser	Desafío microbiano, exposición por inmersión
Extracción masiva	Detección de gas trazador
Caída de presión	
Detección de gas trazador, modo de vacío	
Decaimiento del vacío	

Fuente: *Determining a Strategy for Container Closure Integrity Testing of Sterile Injectable Products*. By Derek DUNCAN - LIGHTHOUSE INSTRUMENTS B.V.

Los métodos deterministas son:

- Detección de fugas de alto voltaje

Detecta los defectos del paquete usando una corriente eléctrica.

Mejor aplicación: esta tecnología es adecuada para su uso con frascos y jeringas de vidrio de productos farmacéuticos parenterales llenos de líquido, donde el empaque es mucho menos conductor que el líquido en el interior.

- Análisis del espacio libre por gas con láser

Utiliza la espectroscopia de modulación de frecuencia (FMS) para detectar oxígeno en el espacio libre de contenedores rígidos transparentes y mide el aumento o la disminución de los niveles de oxígeno en el espacio superior del contenedor para

⁵⁶ Los esfuerzos tanto de la industria como de los organismos reguladores, incluida la OMS (Organización Mundial de la Salud) y el PIC/S (Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica), han sido enormes con la publicación de una guía mucho más moderna para la fabricación de productos estériles. **También han logrado crear un documento consensado entre las tres instituciones EMA, OMS y PIC/S. La FDA también contribuyó a la revisión.** En consecuencia, el Anexo 1 de PIC/S revisado, que ahora es idéntico al Anexo 1 de la UE, se publicó a fines de septiembre. Aunque la versión final solo entrará en vigor después de un período de transición de un año, se espera que la versión actual sirva de base para la inspección de productos y componentes estériles destinados a la fabricación de medicamentos estériles. <https://www.gmp-journal.com/current-articles/details/annex-1-revision.html>

Los requisitos del nuevo anexo pueden tener impacto en:

- La incorporación de sistemas de calidad farmacéutica que incluyen los principios de gestión de riesgos de calidad en la fabricación de medicamentos estériles.
- Un enfoque holístico de la estrategia de control de la contaminación y un plan documentado para mantener su entorno de fabricación bajo control.
- El procesamiento aséptico para el control de la contaminación se puede extender a otros productos que no están destinados a ser estériles, como ciertos líquidos, cremas, ungüentos e intermedios biológicos de baja carga biológica. Se ofrece orientación para considerar en la simulación del proceso aséptico las peores condiciones posibles (tamaño del contenedor/ velocidad de la línea/ volumen de llenado/agitación, tiempos de espera, selección de medios de cultivo, uso de gas, cambios de turno, etc.); validación inicial y revalidación (incluido el número de lotes utilizados y la frecuencia).

identificar una posible fuga. También se puede utilizar para determinar la tasa de penetración de oxígeno en un recipiente sellado a lo largo del tiempo.

Mejor aplicación: debido a que este método no es destructivo para la muestra bajo prueba, es una excelente **opción para las pruebas de fugas en los contenedores parenterales antes y durante los estudios de estabilidad**. Esta tecnología también se utiliza durante el desarrollo del paquete para verificar la integridad inherente del paquete y el límite de fuga máximo permitido (MALL) mediante el modelado de la tasa de fuga.

- Deterioro del vacío

Mide las fugas por caída del vacío según la norma ASTM F2338. Esta opción reduce la cantidad de producto farmacéutico terminado.

Mejor aplicación: esta tecnología **es adecuada para pruebas de fugas en sistemas de contenedores/cierres, como jeringas y viales**. Debido a que este método no es destructivo para la muestra bajo prueba, es una excelente opción para la prueba de fugas antes y durante los estudios de estabilidad.

- Caída de presión

Mide fugas por caída de presión según ASTM F2095.

Mejor aplicación: esta tecnología se adapta a las pruebas de integridad de contenedores y sellos para sistemas flexibles, como bolsas. Esta es una prueba destructiva.

- Detección de fugas de helio

Mediante un espectrómetro de masas de helio: trazador, detección de gas, modo de vacío, cuantifica la tasa de flujo de helio de fugas en el contenedor después de haber sido inundado con helio como gas trazador. Si hay un defecto, el helio se extrae del envase a través del defecto mediante vacío y se detecta con un espectrómetro de masas. **Este método es la opción más sensible**, ya que permite la detección de defectos tan pequeños como 0,2 micrones.

Mejor aplicación: esta tecnología es adecuada para verificar la integridad inherente del embalaje primario y el límite de fuga máximo permitido (MALL). Esta técnica es aplicable a una amplia variedad de tipos de embalajes primarios, puede aislar e identificar la ubicación de la fuga y puede medir directamente las tasas de flujo de la fuga.

Se deben sopesar con atención cada uno de los métodos sus ventajas e inconvenientes. La decisión de cual sistema se debe utilizar depende de una amplia variedad de factores. En la siguiente tabla resume algunos de los puntos clave que se deben tener en cuenta:

Tabla 32: Tabla de comparación de características a considerar según técnicas.

	Prueba de ingreso de colorante azul	Espectrometría de masas de helio	Extracción de masas
Determinista	--	+	+
No destructivo	-	0	+
Objetivo	-	+	+
Con trazabilidad	-	+	+
Sensitivo	-	++	0
Puesta en marcha fácil	++	--	++
Test de alta velocidad	-	+	0

Automático	--	--	+
------------	----	----	---

Fuente: Saying Goodbye to Blue Dye: How to Navigate the Changing World of CCIT. A comparative study of different container closure integrity test methods on packaging for pharmaceutical products. Pfeiffer Vacuum.

Los sistemas más automatizados de inspección visual, pueden incorporar como opcionales sistemas de prueba de integridad del cierre de contenedores, como la detección de fugas de alto voltaje (HVLD) o el análisis de espacio de cabeza, por ejemplo.

Ilustración 18: Sistema automático de inspección visual con sistemas de prueba de integridad del cierre de contenedores.



Fuente: <https://www.syntegon.com/solutions/pharma/container-closure-integrity>.

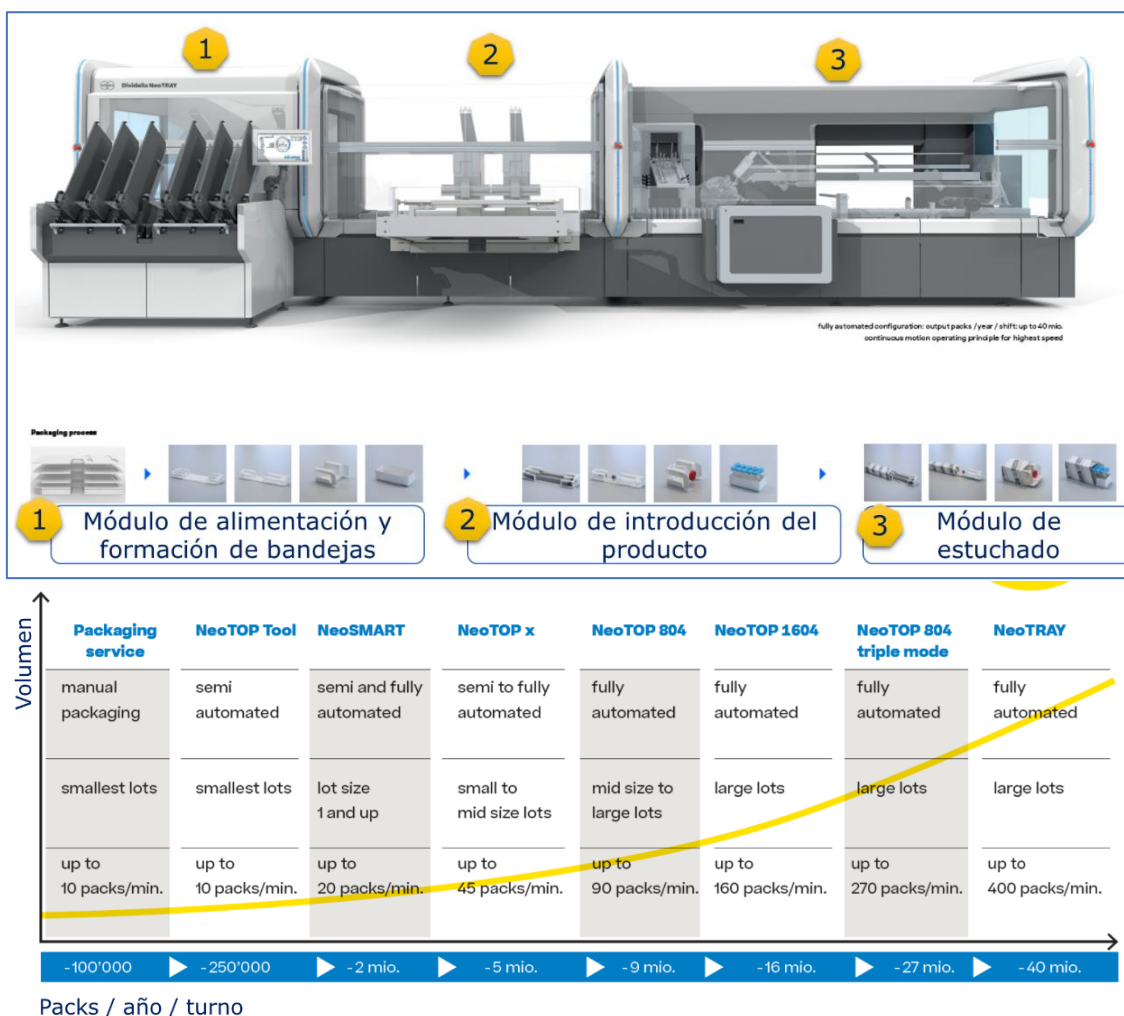
12.1.4 Máquinas de empaquetado

Partiendo de la extensa variabilidad posible, y la necesidad de conocer cual son los requerimientos finales del producto, las embaladoras requieren definir:

- Qué tipo de cartón y separadores son necesarios.
- Nivel de impresión, y nº de caras que se desean imprimir.
- Montaje y encolado
- Proceso seguro de inserción del producto (100% de verificación tras la inserción).
- Tamaño del envase deseado.
- Velocidad de salida
- Nivel de modularidad requerido: condicionado por las necesidades de suministro de la materia prima de embalaje, el producto y el tipo de suministro.
- Bajo huella de implantación.

Como ejemplo, se muestra la variabilidad disponible de cartonaje y de equipos automatizados:

Ilustración 19: Ejemplo de máquinas de embalaje automático.



Fuente: <https://www.cphi-online.com/cartoners-for-secondary-packaging-of-pharma-and-prod955469.html>.

13 Anexo V: sistemas de un solo uso

Los sistemas de un solo uso (SUS) están cambiando el modelo actual, de diseño y construcción de instalaciones biotecnológicas. Las instalaciones biotecnológicas de nuevo diseño son muy diferentes a las instalaciones anteriores, incluidas las construidas hace tan sólo cinco años. La tecnología de un solo uso ofrece una vía más sencilla, rápida y barata para aumentar la capacidad de producción en comparación con los equipos convencionales de acero inoxidable y los requisitos que estos demandan en el diseño de las instalaciones.

El menor tamaño de las instalaciones con sistemas SUS y su naturaleza móvil, permite que las instalaciones se construyan de forma diferente a como se hacía en el pasado. Los SUS han permitido reducir la altura de los techos, consolidar las operaciones de proceso y simplificar la implantación del procesamiento en una sola planta, lo que a su vez ha permitido construir estas instalaciones en "hangares" similares a almacenes. Junto con la portabilidad que permite que el núcleo de la instalación se construya en un plazo independiente del equipo, se reduce la duración total de la construcción, disminuyendo los costos y acelerando el tiempo de construcción.

Son de aplicación universal, tanto para la fabricación a gran escala de vacunas, conjugados anticuerpo-fármaco o medicina regenerativa emergente, como la terapia celular y génica. Ofrecen soluciones para todas las instalaciones de fabricación farmacéutica, todos los tamaños de lote y en todas las fases de producción, desde la preparación de soportes y tampones hasta las operaciones de llenado y acabado.

La utilización de sistemas de un solo uso:

- Puede eliminar la necesidad de tanques para la preparación de medios de cultivo y tampones, así como la necesidad de lavar y limpiar esos recipientes. La clave está en disponer de una zona controlada de Grado C o Grado D para realizar la dispensación y la adición. Otra posibilidad es comprar medios o tampones ya preparados para facilitar la transferencia y utilizar una sala de Grado D. En cualquier caso, el material tiene que entrar en el área de procesamiento de forma conforme, no arrastrado desde un almacén dispensario. **A medida que continúa la escasez en el sector, el riesgo de la cadena de suministro puede convertirse en un factor determinante a la hora de considerar el acero inoxidable frente a los sistemas de uso único en la preparación de medios y tampones.**
- La preparación de tampones y medios de cultivo debe estar separada de las salas de procesamiento para evitar el agua y los medios de crecimiento asociados a aquéllas. Estas áreas, constituyen dos capas adicionales en la estructura y no serán definidos en la fase I. Una consideración, para disminuir el impacto de estos procesos, es adquirir los medios preesterilizados y certificados, de forma que sean suministrados a la planta en bolsas desechables de un solo uso. Lo mismo puede decirse del tampón
- Evita la necesidad de desplazar equipos, y sustituye a casi todos los recipientes de menos de 1.000 litros. Combinado con el uso de
- , puertos y conectores asépticos preesterilizados, puede permitir que las salas específicas se conviertan en multiproceso, multifuncionales y multiproducto. Esto puede reducir aún más el espacio ocupado por las instalaciones, el número de salas y esclusas y el tráfico interno. Si se gestiona con cuidado y se desinfecta, es ideal para las organizaciones de desarrollo y fabricación por contrato (CDMO=Contract Developing and Manufacturing Organizations). Los sistemas de un solo uso para bolsas de retención suelen ser más fáciles de sostener y cuentan con múltiples proveedores, mientras que estos sistemas para mezcladoras suelen tener un diseño propio, que limita el abastecimiento.

El empleo de consumibles de un solo uso, esterilizados, elimina la necesidad de operaciones de limpieza y de vapor, "in situ", al tiempo que favorece la sostenibilidad. Esto simplifica tanto el diseño de la infraestructura como su operación. Además, económicamente es rentable; facilitan que los procesos de producción sean competitivos en costos al reducir enormemente los recursos necesarios para la limpieza; disminuye el riesgo de contaminación cruzada, con menos rechazos de lotes. Los sistemas de un solo uso son más ágiles, rápidos, baratos y seguros. Es importante reseñar que la clave de su uso reside en encontrar un proveedor adecuado, que sea fiable, estableciendo una relación de confianza, que incluye documentación y procesos de auditoría, que consumen tiempo. Actualmente los plazos de entrega de este tipo de sistemas suelen ser varios meses. Es más, en determinados de estos equipos, se puede estar hablando de más de 1 año para su suministro, debido al exceso de demanda, y la escasez de materia prima, como, por ejemplo, el plástico. Las tecnologías de un solo uso comprenden:

Equipo		Nº Max.
A	Terminal de operación	10
B	Biorreactor para cultivo / fermentación de tanque agitado cGMP	9
C	Biorreactor para cultivo celular / fermentación oscilante	3
D	Mezcladores	25
E	Sistema de bombeo para bioprocesos	4
F	Sistema automatizado de filtración tangencial/cruzada para aplicaciones de clarificación, concentración y diafiltración	2
G	Cromatografía líquida de un solo uso. (vías de flujo desechables y columnas preempaquetadas)	3
H	Cromatografía líquida de un solo uso automatizado. (vías de flujo desechables y columnas preempaquetadas)	4
I	Bomba peristáltica con volumen variable de 4 - 2000 L	20
J	Balanzas de sobremesa y de suelo con capacidad hasta de 1000 kg.	10

Como ejemplo, los procesos upstream⁵⁷ de los vectores virales pueden tener un impacto significativo en los requisitos de purificación posteriores. La escalabilidad y robustez generales del proceso dependen del rendimiento del biorreactor, ya sea adherente o en suspensión. Aunque los sistemas de un solo uso pueden presentar algunos inconvenientes, la fabricación de vectores basados en el virus adeno-asociado (AAV), uno de los tipos de vectores más comunes para la administración de terapia génica y vacunas de vectores virales, han demostrado en datos recientes que el acero inoxidable puede tener un impacto negativo en la infectividad del AAV, lo que refuerza la estrategia de utilizar tecnologías de un solo uso.

Juntas, las tecnologías de un solo uso y la tecnología modular pueden reducir los costos de inversión y funcionamiento, así como el riesgo financiero potencial de las nuevas instalaciones⁵⁸.

Las nuevas tecnologías de materiales de construcción, la posibilidad de clonar secciones de edificios en módulos fijos y la huella de implantación en el predio reducida de las instalaciones SUS ofrecen una nueva cartera de opciones de construcción para centros de producción biológica.

Este enfoque hace que la instalación sea más pequeña, cueste menos, no requiere de validación, o validación de limpieza y elimina la necesidad de sistemas de servicios públicos como el alcantarillado.

⁵⁷ La presencia de suero, la viabilidad de la cosecha del cultivo, la turbidez, los reactivos de lisis celular, los niveles de ADN contaminante y los agentes de transfección residuales

⁵⁸ Shanley, A, and P Thomas. 2012. Facilities of the Future, Putman Media, Itasca.

14 Anexo VI: consideraciones de diseño

El diseño de las instalaciones, toma en consideración las orientaciones de la Unión Europea (UE), (por ejemplo “Eudralex Vol 4 regulations”⁵⁹ y la FDA), permitiendo ofrecer **un marco de partida para el desarrollo** del centro BogotáBio, que podemos resumir:

- Se acepta de forma universal que es de gran importancia la integración de los procesos de fabricación y los componentes de infraestructura con el diseño general de las instalaciones para lograr el diseño más eficiente y eficaz⁶⁰.
- Para los bioprocesos tradicionales se ha mantenido la buena práctica de mantener un flujo unidireccional, marcha hacia delante, tanto para el flujo de personas y equipos como para las materias primas, productos y residuos. Este es un requisito que los reguladores esperan para las instalaciones de vectores virales y BSL-2⁶¹. Los procesos deben evitar flujos cruzados, y se debe obligar a todo el personal y componentes a entrar limpios, participar en el proceso y salir de cada una de las áreas. La situación de las instalaciones se configura para impedir los desplazamientos en sentido contrario, incluidos los movimientos entre los distintos locales. Esta es la primera salvaguarda para evitar la contaminación cruzada de materiales/productos entre locales, así como, contra la carga biológica. Manteniendo este criterio, si surge contaminación, no se propagará a otros espacios a través del personal u otros medios, sino que permanecerá contenida en el sistema de esa sala (un factor crítico para las instalaciones que procesan múltiples vectores virales). Este concepto requiere que las salas de **procesamiento se diseñen en paralelo** y que todos los aspectos fluyan hacia la sala de procesamiento y salgan por una vía de salida. El resultado es un flujo de proceso que evita los cruces y por tanto la contaminación cruzada.
- La entrada a cualquier sala es siempre de un pasillo limpio a espacios de nivel crecientes de grado de sala blanca. Según UE⁶², de corredor no controlado

⁵⁹ Eudralex Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/eudralex-volume-4-eu-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products-human-and-veterinary-2022-02-21_en

⁶⁰ Witcher, M. F. et al., Biopharmaceutical manufacturing in the twenty-first century: the next generation manufacturing facility. Pharmaceut. Eng. 2012, 32, 10–22.

⁶¹ BSL2: laboratorio de alta contención biológica. Este nivel de bioseguridad cubre los laboratorios que trabajan con agentes asociados con enfermedades humanas (es decir, organismos patógenos o infecciosos) que presentan un riesgo moderado para la salud. Algunos ejemplos de agentes con los que se trabaja típicamente en un BSL-2 incluyen el virus de encefalitis equina y el VIH. Los laboratorios BSL-2 mantienen las mismas prácticas microbianas estándar que los BSL-1, pero también incluyen medidas mejoradas debido al riesgo potencial de los microorganismos mencionados anteriormente. Se requiere:

- Solo pipeteo mecánico (no se permite pipeteo con la boca).
- Manejo seguro de objetos punzantes.
- Descontaminación diaria de todas las superficies de trabajo cuando se completa el trabajo.
- Lavarse las manos. Debe haber una estación de lavabo de fácil acceso
- Prohibición de alimentos, bebidas y materiales para fumar en el laboratorio.
- Equipo de protección personal, como; protección para los ojos, guantes y una bata o bata de laboratorio.
- Se debe usar equipo de protección personal (EPP) adecuado, incluidas batas de laboratorio y guantes. También se pueden usar protección para los ojos y caretas, según sea necesario.
- Todos los procedimientos que pueden causar infección por aerosoles o salpicaduras se realizan dentro de una cabina de seguridad biológica.
- Se encuentra disponible una autoclave o un método alternativo de descontaminación para su eliminación adecuada.
- El laboratorio tiene puertas con cerradura y cierre automático.
- Señales de advertencia de peligro biológico.

⁶² En los sectores de producción farmacéutica que operan de acuerdo a normas BPM europeas, PICs o BPM de la OMS, las Salas Blancas se clasifican en cuatro Grados: A, B, C y D. Estos grados están asignados a clases ISO en reposo y en operación: Grado A es ISO 5, tanto en reposo como en operación.

(CNC) a grado D y de Grado D a grado C, y así sucesivamente. Cada cambio de grado contiene una esclusa para separar los grados (y las salas) y proporciona un amortiguador físico para que un grado minimice el potencial de contaminar el siguiente local.

- Las salidas de todas las salas de procesamiento deben proporcionar una serie descendente de grado, por ejemplo, de sala/sala/esclusa (de C a D a CNC), con esclusas de aire que salgan finalmente a un "pasillo sucio".
- La colocación de batas es una actividad limpia y siempre está unida a un pasillo "limpio" o de suministro, mientras que la retirada de batas es una actividad "sucia" y está unida al pasillo "de retorno" que se ocupa de los residuos. Las salas de cambio de batas y de desvestido deben estar siempre separadas.
- Debido a los diferentes métodos de descontaminación/limpieza para personas frente a materiales, las personas nunca comparten la esclusa con una pieza de equipo o material.
- Cualquier función utilitaria, como la preparación o el almacenamiento de equipos, debe designarse como función limpia o sucia y dar servicio a los locales desde un lado, no desde ambos. Por ejemplo, si un carro o un equipo se traslada fuera de un local para su mantenimiento, se trata de una función sucia, que entra en un pasillo sucio y se dirige a área de servicio. La función de área de servicio debe ser limpiar, desinfectar o esterilizar, secar y almacenar ese equipo. La existencia de esa sala de procesos de limpieza debe ser una función de limpieza/descontaminación accesible (tras una serie de esclusas) al pasillo limpio, de modo que la unidad pueda reutilizarse. El uso de SUS podría asegurar el funcionamiento sin contratiempos ni contaminaciones y minimizar o limitar estas áreas de servicio, ya que la mayoría de los carros pueden limpiarse dentro del área de procesos. Los diseños de las instalaciones que utilizan esclusas de materiales para la transferencia de medios tampón ayudan a mitigar el movimiento constante de los equipos dentro y fuera de las salas, reduciendo el riesgo de contaminación cruzada. Sin embargo, este diseño aumenta la complejidad de la configuración operativa. Este concepto obliga a un patrón circular de trabajo de limpio a sucio, de sucio a reequipamiento/revestido, y de vuelta a limpio.
- **El área física de procesado en sí, se diseña solo considerando el espacio necesario para los equipos y la interacción con el mismo de los operarios y se mantiene en un mínimo absoluto.** Esto significa considerar sólo los puertos de manipulación, los puntos de conexión aséptica, y las bajadas de servicios entre otros. Este espacio clasificado de Grado C o Grado D debe albergar también puertos de muestra. Será espacio de Grado C si estamos en procesos anteriores (upstream) o posteriores (downstream) en los que cualquier parte del proceso o del cultivo celular/material biológico se expone manualmente. Puede ser de Grado D si se trata de un tampón o preparación de medios o áreas de llenado & acabado si se utilizan aisladores.
- Los almacenes de equipos, deben estar situados en espacios gris, no clasificado, incluyendo igualmente muchos de los sistemas de conexión, válvulas, instrumentación. Esto permite asegurar un balance económico adecuado sobre el costo de los espacios, por ejemplo, el espacio grado C tiene un costo cuatro veces superior que el espacio gris "no clasificado".
- Todo los equipos grandes y equipos de la fase de upstream, como los biorreactores, deben estar situados en un único espacio clasificado debido a las numerosas conexiones, puertos de muestreo y actividades de configuración. Del mismo modo, los sistemas de la fase de downstream, como cromatografía o filtración de flujo tangencial (TFF), que tienen muchos puntos

de manipulación y de cambio de cartuchos requieren un espacio de sala blanca para evitar la carga biológica y la contaminación cruzada.

- La utilización de cabinas de seguridad biológica de grado C, se acepta en los procesos de producción de biofármacos, por ejemplo, abrir un vial de semillas, al considerar que los procedimientos posteriores utilizarán métodos de reducción de la carga viral y filtración esterilizante, asegurando así la calidad de los procesos.
- Los procedimientos funcionalmente cerrados en bioprocesos tradicionales pueden estar configurados en un entorno ISO8 (en EE.UU.) o Grado D (en la UE). Sin embargo, debido a la preocupación por la bioseguridad, la contaminación cruzada y los retos técnicos de lograr el cierre funcional con células vivas, las terapias celulares y génicas requieren una revisión detallada por proceso, sobre la aplicabilidad del cierre funcional.
- La premisa de utilizar sistemas de un solo uso, permite eliminar la necesidad de incorporar salas de lavado con altos niveles de humedad por desagües en el suelo. Tampoco será necesario utilizar esterilizadores integrados en el proceso, ya que las vías de flujo del proceso (recipientes, tubos e instrumentos) son de un solo uso. Los únicos esterilizadores que pueden ser necesarios son los esterilizadores de salida/descontaminación que procesarán material de nivel de bioseguridad (BSL) 1-3 de cualquiera de las 121ste o cultivos celulares vivos antes de su eliminación.
- Para cumplir con las directrices del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, (Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Institutes of Health (NIH))⁶³, con vectores víricos, BSL-1 y BSL-2 (incluido el material de donantes no cribado), debe existir una estrategia unidireccional de entrada de material limpio, salida de material infeccioso, salida de producto (cribado vírico o no) y salida de residuos. Esto es fundamental para evitar la contaminación cruzada y cumplir con las directivas.
- Junto con las rutas de flujo de material, la ruta del personal debe ser unidireccional para operar dentro del entorno y evitar que los operarios se conviertan en una fuente de entrada de biocarga, contaminación cruzada dentro de las salas de proceso o un método de segregación o descontaminación para la salida del personal.
- Se ha considerado el perfil de riesgo del producto, para establecer cada una de las fases del proceso y considerar su ubicación en un mismo local, aplicando el correspondiente flujo de flujo de materiales y de personal.
- En general, los procesos que utilizan la inoculación viral deben separar la sala de procesamiento pre-viral (upstream) de la sala de procesamiento post-viral (downstream). Esta separación es similar y necesaria para todos los niveles de BSL. Los procesos que se realizan en diferentes niveles BSL deben estar separados entre sí (por ejemplo, BSL-1 de BSL-2), incluso para el mismo producto, aunque sea una instalación de un solo producto.
- Al considerar el proceso de producción mayoritariamente por lotes, si se trata de una instalación monoproducto, el perfil de riesgo es bajo y las principales preocupaciones son la seguridad de los operarios, la carga biológica y la exposición post vírica/eliminación vírica. En este caso, el diseño puede consolidar cualquier número de pasos en un número mínimo de salas/áreas

⁶³John Joseph, Chapter 45 - Facility Design and Process Utilities, Editor(s): Günter Jagschies, Eva Lindskog, Karol Łacki, Parrish Galliher. Biopharmaceutical Processing, Elsevier 2018. Pages: 933-986. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100623-8.00045-1>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081006238000451>)

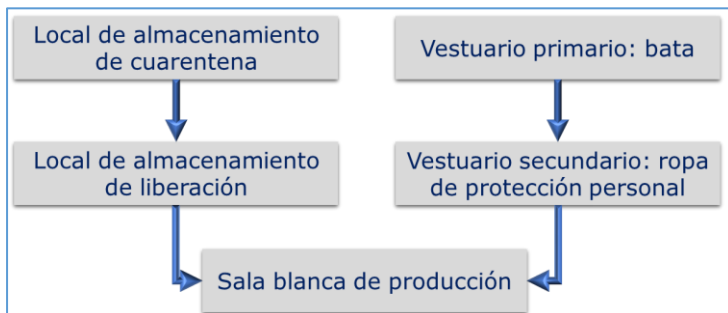
según resulte más práctico. Sin embargo, **en un centro multiproducto**, como es el centro BogotáBio, los riesgos aumentan por la posible contaminación cruzada por medios microbianos o víricos, así como, por errores involuntarios de los operadores. En la fabricación comercial, los productos individuales deben tener una secuencia y una ruta de producción cerradas o seguras para proteger al consumidor. La disposición de las mejores prácticas, así como una campaña cuidadosa de higienización / descontaminación pueden ayudar a reducir los riesgos. El riesgo también se mide en el valor del lote de material. A medida que aumentan los títulos y el tamaño de los lotes, y las producciones anuales se consolidan en unos pocos lotes o en lotes únicos, las implicaciones financieras de un fallo en un lote por carga biológica o contaminación cruzada son extremas. En estos casos, a medida que aumenta la exposición financiera, también lo hace la necesidad de aumentar los niveles de aislamiento, reducir el tamaño de los lotes, aumentar el tiempo de producción y proteger los pasos del proceso dentro de las instalaciones.

- Los procesos de pesaje y dispensación de medios líquidos, suelen ser un problema logístico que podría contaminar la sala de procesamiento debido al movimiento del material y a la actividad que requiere. Una opción viable es incorporar un aislador de plástico flexible y portátil (con presión HEPA negativa) para realizar la dispensación de material (de medios, tampón o incluso un compuesto potente). Esta opción también reduce la huella, ya que puede permitir que una sala de procesamiento normal funcione como dispensario y eliminar otra sala.
- La transferencia de cualquier medio no estéril (es decir, que contenga bacterias y hongos) debe realizarse en una transferencia cerrada con sistemas de único uso. Además, tiene que haber una contención alrededor del medio en caso de derrame debido a un fallo de conexión. El riesgo más importante es trabajar con un medio en polvo. Incluso con un sistema de bolsa de transferencia cerrada, la desconexión nunca está perfectamente limpia y siempre existe el riesgo de desgarro/perforación.
- Los diseños tienen en cuenta el soporte, el almacenamiento, la logística y la disposición ordenada de los conjuntos de tubos y accesorios de un solo uso. Se debe prestar especial atención a la densidad de estos sistemas (plástico), ya que puede convertirse en un problema para la protección contra incendios. Se ha considerado requerimientos específicos sobre la extinción de incendios para el almacenamiento de componentes de plástico de alta densidad (capítulo 20 de la norma NFPA 13 Edición 2022).

El establecimiento de los flujos es fundamental para una adecuada planificación de las relaciones funcionales de las diferentes áreas que integran el centro, y que, junto con la definición precisa de los flujos, tanto de los operadores como del material, aseguran la calidad necesaria, la seguridad del producto, y la eficiencia de los procesos, con flujos sencillos para eviten cuellos de botella en el productivo.

Flujo de materias primas y suministros

El flujo de materiales se debe diseñar lo más eficiente y lógico posible. En un principio las materias primas y/o API, se deben depositar en un almacén temporal para la retirada del envase exterior, con esclusa y si fuera necesario, para su descontaminación, si



no es un producto ya esterilizado, hay que incluir una autoclave. Tras ser esterilizado, se pesa y se traslada a la sala de llenado.

Los tapones de goma y los tapones de aluminio se trasladan al almacén temporal correspondiente a

través de una sala de extracción de envases exteriores, una sala de descontaminación y una esclusa. A continuación, se transportarían respectivamente a la sala de llenado y taponado tras su lavado y esterilización.

Mientras tanto, los viales (contenedores) pasarían por la lavadora, el túnel de esterilización (despirogenado) y la línea de llenado donde el API estéril, se llenaría en viales. A continuación, se tapan y sellan. Con estos pasos, el vial (u otro contenedor) contiene la vacuna en un sistema cerrado y limpio. Por último, se realiza la inspección visual, para verificar y eliminar posibles descartes; finalmente se etiqueta y se empaqueta.

Flujo de materiales/residuos

Se corresponde con todos los movimientos de materiales o residuos. Los criterios típicos incluyen: (Icheme, 2003)

- Flujo de materiales a través de la zona, por ejemplo, flujo lineal sin cruce de flujos de producción.
- Métodos de manipulación y prevención de la contaminación cruzada.
- Condiciones de almacenamiento (refrigerado, tóxico, peligroso, filtrado).

Flujo del producto final

- Sala limpia de producción – Sala de batas – Sala de almacenamiento del producto final.

Flujo de residuos

- Salas limpias de producción – Sala de batas – Eliminación de residuos biomédicos.

Flujos de personal

incluye la influencia que el personal puede tener en la calidad del producto debido a su contacto con el mismo. Los criterios a considerar en el diseño de la sala de producción son los siguientes⁶⁴:

- En las salas blancas solo debe estar el mínimo personal necesario, especialmente en las áreas de procesos asépticos. Cualquier inspección se debe realizar fuera de dichas áreas en lo posible.
- Requisitos de vestimenta – vestuarios y vestuarios EPIC al principio y en cada zona de producción.

⁶⁴ IChem 2003 y Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme; PE 009-16 (annexes). 1 february 2022.

- Seguridad y control de acceso, incluidos posibles atajos y puertas traseras.
- Posibles puntos de contaminación cruzada entre el personal, como vestuarios y vestuarios EPIC.
- Todo el personal del centro, incluido limpieza y mantenimiento que trabaje en zonas limpias, deberá recibir formación periódica en las disciplinas pertinentes para la correcta fabricación de productos estériles. Esta formación deberá incluir referencias a la higiene y a los elementos básicos de la microbiología. Cuando sea necesario recurrir a personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, contratistas de construcción o mantenimiento), deberá prestarse especial atención a su instrucción y supervisión.
- Es esencial un alto nivel de higiene y limpieza personal. Debe instruirse al personal que participa en la fabricación de preparados estériles para que informe de cualquier condición que pueda causar la proliferación de un número o tipo anormal de contaminantes; es conveniente realizar controles sanitarios periódicos para detectar tales condiciones. Las medidas que deban tomarse con respecto al personal que pueda estar introduciendo un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada.
- Los relojes de pulsera, el maquillaje y las joyas no deben llevarse en las zonas limpias.
- Cada grado existente en sal blanca requiere de un vestuario determinado.

Ejemplo de flujo de personal

De vestuario a vestuario EPIC (ropa estéril, guantes dobles) y a la sala blanca de producción.

Con la aplicación de estas consideraciones se puede diseñar **áreas situadas paralelamente**, sin dedicación específica, que pueden funcionar como “espacio de procesamiento flexible”. Su tamaño se adaptaría a la variedad de procesos, con el fin de maximizar el uso y minimizar el tiempo de inactividad. Estas salas deben disponer de todos los servicios necesarios para su uso; incluir entrada/salida HEPA (utilizando exclusas de entrada/salida, y/o peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP) en la sala), para permitirles acomodar un amplio uso de productos, BSL-1 a BSL-3, compuestos potentes y producción basada en virus y bacterias.

En resumen, el planteamiento del Centro BogotáBio se centra en el flujo de trabajo del operador, utilizando sistemas de uso único, para consolidar el número de pasos, eliminar los recipientes fijos, utilizar espacio gris (más barato) para tanques grandes o fijos, incorporar aisladores flexibles/desechables y mantener los medios aislados/separados de los procesos abiertos.

15 Anexo VII: salas blancas

En un sentido farmacéutico, las salas blancas son aquellas que cumplen los requisitos del código de buenas prácticas de fabricación, tal y como se definen en el anexo 1 de las guías de buenas prácticas de fabricación tanto de la UE como de PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme) y otras normas y orientaciones exigidas por las autoridades sanitarias locales.

Una "sala blanca" es un recinto cerrado que dispone de equipos que controlan la cantidad de partículas en el aire mediante presión de aire y filtros, la temperatura, la humedad.

Las salas blancas se clasifican en función del nivel de limpieza del aire del interior del entorno controlado. La clase de sala limpia es el nivel de limpieza que cumple la sala, según la cantidad y el tamaño de las partículas por metro cúbico de aire. La principal autoridad normativa en Estados Unidos y Canadá es el sistema de clasificación ISO 14644-1 (última edición año 2015).

La normativa ISO incluye estas clases de salas limpias: ISO 1, ISO 2, ISO 3, ISO 4, ISO 5, ISO 6, ISO 7, ISO 8 e ISO 9. ISO 1 es la clase "más limpia" e ISO 9 es la clase "más sucia". Aunque esté clasificada como la clase "más sucia", el entorno de una sala blanca ISO 9 es más limpio que el de una sala normal.

La clasificación de sala blanca difiere según la normativa utilizada. El anexo 1 de las BPM de la UE especifica los límites de concentración de partículas en suspensión en el aire para los tamaños de partículas $> 0,5 \mu\text{m}$ y $> 5,0 \mu\text{m}$. La FDA de EE.UU. sólo exige el control de las de $0,5 \mu\text{m}$.

A continuación, se indican las equivalencias y los requerimientos para cada uno de los niveles:

Tabla 33: Estándar según US FED STD 209E | Clasificación de salas blancas

Clases	Máximo de partículas /ft ³					Equivalente ISO
	$\geq 0.1 \mu\text{m}$	$\geq 0.2 \mu\text{m}$	$\geq 0.3 \mu\text{m}$	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	
1	35	7	3	1		ISO3
10	350	75	30	10		ISO4
100				100		ISO5
1000				1000	7	ISO6
10,000				10,000	70	ISO7
100,000				100,000	700	ISO8

Fuente: <https://www.americancleanrooms.com/class-10000-clean-room/>

Tabla 34: Anexo BPM Normas de la Comunidad Europea sobre salas blancas

Grado	En reposo		En funcionamiento		Equivalente ISO En reposo/ En funcionamiento	Equivalente Fed209E ISO En reposo/ En funcionamiento
	$>0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$>5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$>0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	$>5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		
A	3,520	20	3,520	20	ISO-5/5	100/100
B	3,520	29	352,000	2,900	ISO-5/7	100/10k

C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	ISO-7/8	10k/100k
D	3,520,000	29,000	Sin definir	Sin definir	ISO-8/na	100k/na

Fuente: EU Guidelines to Good Manufacturing Practise Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacturing of Sterile Medicinal Products.

Existe una variedad extensa de posibilidades de salas blancas, según tecnología y aplicación. A continuación, se describen las de mayor interés:

- Llave en mano: cuando la empresa de salas blancas modulares presta un servicio de principio a fin, realizando todos los aspectos del proyecto de sala blanca. Esto incluye:
 - Diseño de sala blanca modular.
 - Fabricación del material de la sala blanca modular.
 - Instalación de la sala blanca modular.
 - Suministro de calefacción, ventilación, aire acondicionado, electricidad y suelos.
 - Certificación de la sala blanca modular.
- **Farmacéutica:** es una sala blanca que se utiliza para la fabricación de productos farmacéuticos.
 - Las salas blancas farmacéuticas están diseñadas para proporcionar un entorno controlado según lo especificado por su validación aprobada por la FDA y/o UE y la práctica cGMP⁶⁵.
 - La sala blanca modular está optimizada para crear un entorno de fabricación estéril para los productos farmacéuticos.
 - Las salas de llenado suelen ser ISO5 clase 100.
 - Los componentes típicos de las salas blancas farmacéuticas pueden incluir:
 - Paredes y techos modulares con materiales para resistencia química.
 - Unidades de filtro de ventilador HEPA sustituibles en la sala.
 - Suelos de vinilo termosoldados con moldura integral.
 - Salas de transferencia de material y de batas entrelazadas.
 - Control de temperatura y humedad.
- USP797 USP800⁶⁶ para formulación y llenado:

⁶⁵ Para simplificar, las buenas prácticas de fabricación ayudan a garantizar la calidad y seguridad constantes de los productos centrandose la atención en cinco elementos clave, que suelen denominarse las 5 Ps de las buenas prácticas de fabricación: personas, instalaciones, procesos, productos y procedimientos.

⁶⁶ Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations: Como norma establecida por la United States Pharmacopeia Convention (USP), una organización científica sin ánimo de lucro dedicada a garantizar la calidad del suministro de medicamentos en Estados Unidos, la USP 797 también describe los procedimientos necesarios para la elaboración de preparados estériles. Se aplica a todas las farmacias que elaboran preparados estériles compuestos (CSP), incluidas las de hospitales, establecimientos minoristas, farmacias radio/nucleares, centros de atención ambulatoria, centros de atención a largo plazo y otros entornos, como unidades de quimioterapia, estaciones de enfermería de hospitales y quirófanos.

- Se requiere una sala estéril o de presión negativa en función del tipo de medicamento que se prepare.
- Las salas blancas USP797/800 suelen requerir salas de preparación de compuestos ISO7, aisladores (gloveboxes) y vestuarios EPIC ISO8.
- Modular: es una solución económica para la amplia variedad de tamaños de salas blancas USP797/800. Las salas blancas modulares pueden fabricarse e instalarse un 50% más rápido que las salas blancas de construcción convencional. A diferencia de las salas blancas de construcción convencional, las modulares son fáciles de modificar, ampliar o reubicar. Las salas blancas modulares pueden construirse para cualquier clasificación (clase 100-100k, ISO5-ISO8) con control de temperatura y humedad. Con variabilidad en altura y plantas técnicas para equipamiento.

Como ejemplo, se incluye los grados requeridos según el tipo de operaciones para productos terminados en condiciones de esterilidad⁶⁷:

Tabla 35: Ejemplos de operaciones para preparaciones asépticas.

Grado	Procesos
A o B* o D	Preparación aséptica y llenado.
C	Preparación de soluciones a filtrar.
D	Manipulación de los componentes después del lavado.

Fuente: Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme; PE 009-16 (annexes). 1 february 2022.

***Se acepta grado B si se incluye sistema de flujo de aire vertical no recirculado. Se acepta grado D si el sistema de llenado y acabado dispone de aisladores.**

En salas de grado D, como mínimo, se debe preparar la mayoría de los productos y componentes. En este entorno se consigue un bajo riesgo de contaminación microbiana y de partículas, adecuado para la filtración y la esterilización.

Cuando el producto presente un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba conservarse durante un largo período antes de la esterilización o se procese necesariamente no principalmente en recipientes cerrados), la preparación deberá realizarse en un entorno de grado C. También en este entorno C, como mínimo, se debe realizar el llenado de los productos destinados a la esterilización terminal.

El costo de inversión en la construcción de salas blancas, es también uno de los factores que determinan la selección del proveedor o proveedores de salas blancas.

Los precios de las salas blancas se ven afectados por varios factores principales, entre ellos

⁶⁷ Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme; PE 009-16 (annexes). 1 february 2022.

- Los requisitos de espacio.
- El proceso realizado (que determina, entre otros, los requisitos de calidad del aire).
- La selección de materiales y equipos para la sala blanca.
- El modularidad de la sala blanca.

El presupuesto se basa en grado de sala limpia necesaria, con iluminación y condiciones ambientales normales. Los componentes eléctricos son de baja potencia para ahorrar energía y se suministran con cables de alimentación estándar.

El costo de una sala blanca puede fluctuar (como regla general) de \$2150 USA hasta \$10800 USA por m² cuadrado (superficie ocupada). Normalmente, cuanto mayor sea el tamaño de la sala menor es el costo por m² cuadrado. Los costos se basan en una altura de suelo a techo de 3 m. La variabilidad de grado de las salas blancas es uno de los factores a tener en cuenta en el cálculo de costos, tanto en el CAPEX como en el OPEX

Muchas de las características de la sala blanca, que se requieren para la producción de vacunas, no están reguladas por normas o clasificación ISO. Estas se deben definir con el cliente, la ingeniería, la arquitectura, y el constructor y así, evaluar el impacto que la combinación de factores y variables tienen en los costos, concretando los objetivos, necesidades y expectativas específicos y de producción de cada proceso en cada una de las vacunas del portafolio final y su demanda, antes de iniciar cualquier actividad de diseño. Las razones son variadas⁶⁸:

- La cantidad de aire es diferente y por tanto el sistema HVAC debe ser el adecuado para mover esa cantidad de aire. Ya sabemos que la clave de una sala blanca no son las paredes o el techo, sino el sistema de HVAC. Este puede representar entre un 25 – 50 % el valor de una sala blanca.
- El patrón de flujo del aire: unidireccional o turbulento.
- Renovación del aire: la sala blanca puede requerir entre 20 y 40 cambios de aire por hora e incluso más, dependiendo de la clasificación (los sistemas de oficina, por ejemplo, solo requieren entre 4 y 8 cambios de aire por hora). El anexo 1 de las cGMP de la UE cubre diversos aspectos de la fabricación de productos estériles, incluido el control de la contaminación. Sugiere que las salas blancas de producción se recuperarán rápidamente por lo que deben "limpiarse" en 15 a 20 minutos (valor orientativo) tras la finalización de las operaciones, hasta el límite de partículas establecido para el estado "en reposo". Esto se aplica a las salas blancas designadas como Grado B y Grado C, que tienen flujo de aire no unidireccional, pero no a las salas blancas de Grado A con flujo de aire unidireccional, o Grado D sin concentración de partículas "operativa" especificada.
- Eficacia de filtrado y disposición del espacio: deben tenerse muy en cuenta la eficacia de los filtros y la distribución del espacio. Aunque un filtro HEPA puede capturar más del 99,97% de las partículas (tanto mayores como menores de 0,3 micras), es una buena práctica de ingeniería dotar al sistema de prefiltros para capturar las partículas de mayor tamaño que representan la mayor parte de la masa, alargando así la vida útil del filtro HEPA final. Por esta razón, algunas configuraciones emplean doble filtración HEPA con el filtro primario instalado en la unidad de tratamiento de aire y el filtro secundario (filtro terminal) situado dentro de las zonas clasificadas. Dependiendo de los tipos

⁶⁸ Costing a cleanroom per square foot. Feb-2018.
https://cleanroomtechnology.com/news/article_page/Costing_a_cleanroom_per_square_foot/139470

de sistema, se conecta un plenum presurizado o conductos a filtros HEPA en el techo. La cobertura del techo por los filtros HEPA varía en función de los requisitos de diseño. A menudo, la cobertura del techo por filtros HEPA puede oscilar entre el 25% y el 100% (cuando el grado es superior, aumenta la cobertura por filtros HEPA en la sala). Con una menor cobertura del techo, la velocidad del flujo de aire en el filtro tenderá a ser mayor, lo que se traducirá en una mayor demanda de potencia del ventilador.

- Control de la presión del aire: El principio rector es mantener el diferencial de presión en todo el complejo de actividades y evitar la contaminación microbiológica o la contaminación cruzada del producto. En un complejo limpio con varias salas, la presión en las zonas sensibles debe mantenerse alta con respecto a las salas adyacentes para garantizar que los contaminantes no se desplacen a las zonas más sensibles. Las partículas que entran en una sala desde una sala contigua de menor clasificación del aire pueden controlarse mediante la presurización de la sala. Las esclusas de aire son el método preferido para preservar la presión diferencial (DP) entre salas de clasificación diferente. Una DP positiva en la sala ayuda a excluir los contaminantes externos, reduciendo la infiltración desde espacios más contaminados.
- Temperatura y humedad relativa: una unidad de tratamiento de aire regula la humedad y la temperatura con la ayuda de sistemas de apoyo para garantizar la comodidad del operario y evitar el crecimiento microbiológico.
- El tamaño de la sala. Cuanto mayor sea la sala, menor será el costo por metro cuadrado por la economía de escala. Una sala limpia grande cuesta menos por metro cuadrado, pero más en total, ya que hay más metros cuadrados en juego.
- La clase de sala blanca que se requiere. Ya hemos visto anteriormente que, según la tecnología seleccionada de los equipos, esta puede variar.
- El nivel de limpieza de las salas de entrada / salida en conexión con la sala blanca.
- Monitorización de los parámetros ambientales de la sala blanca, requerido por la mayoría normativa. Puede ser un sistema manual. El costo de un sistema de control puede oscilar entre 500 y 20.000 dólares.
- El nivel de instalaciones incluidas en las paredes.
- Número de ventanas, entradas, salidas, tanto de materiales como de operarios.
- Iluminación requerida.
- Lugar de implantación. Al considerar sistemas modulares, se debe tener la distancia desde el punto de fabricación, el medio de transporte y la inclusión en el Centro de producción. Hay que considerar la temperatura del entorno, la cuidada y la altura sobre el nivel del mar.
- Consideración rentable del diseño de sistemas HVAC: hay que tener en cuenta el costo del ciclo de vida de las instalaciones y no sólo el costo inicial. Un costo inicial más elevado con mejores materiales puede significar menos costos de funcionamiento y mantenimiento y, por tanto, menores costos del ciclo de vida en la operación.

Es importante conocer, que a raíz de los cambios en el Anexo 1 de la guía para la fabricación de productos estériles de la EU, las salas blancas, deben ser reclasificadas periódicamente, incluso después de cualquier cambio en el equipo, las instalaciones o los procesos. Está claramente establecido en la pauta del Anexo 1 revisada (5.29)

que para los grados A/B, “el intervalo de tiempo máximo para la recalificación es de 6 meses. Para los grados C y D, el plazo máximo para la recalificación es de 12 meses.”⁶⁹

⁶⁹ <https://www.criver.com/eureka/how-ready-are-your-cleanrooms-for-annex-1-updates>.

16 Anexo VIII: producción y equipos

A continuación, se procede a la descripción genérica de cada tipo de tecnología, e indicando los equipos base necesarios:

16.1.1 Proceso para vacunas sobre virus enteros

Los procesos de producción de los distintos tipos de vacunas de virus enteros, como son las que utilizan virus vivos atenuados, virus enteros inactivados y con vectores virales, son similares entre sí, todos requieren de los procesos de inoculación, replicación, recuperación y purificación de partículas virales enteras (PVE). Las PVE, suelen producirse, de una de estas dos maneras:

- **Con huevos de gallina:** proceso tradicional que se remonta a 1931 y que aún se emplea ampliamente en la actualidad, especialmente para vacunas contra la gripe. Sin embargo, presenta varios inconvenientes⁷⁰:
 - Mayor tiempo y mano de obra.
 - Posible mutación del virus en la fase de adaptación con la consecuencia de pérdida de eficacia.
 - Vulnerable a los brotes de enfermedades aviares, que podrían acabar con el suministro de huevos y poner así en peligro la producción de vacunas.
 - El suministro de huevos podría ser insuficiente para la producción de vacunas en caso de pandemia.

Estas razones han influido en la producción de vacunas mediante otros procesos, como los cultivos celulares, ya sea con células adherentes o en suspensión. Ambas permiten la producción de virus en un entorno cerrado y controlado, utilizando sustratos bien caracterizados.

- **Cultivo celular:** se puede realizar de dos formas, adherente o en suspensión; la mayoría de las líneas celulares crecen de forma natural en condiciones adherentes⁷¹. El cultivo adherente puede realizarse en sistemas estáticos o en biorreactores. Presenta las siguientes ventajas:
 - Permite la optimización del proceso y por tanto la reducción de los costos de producción y disminución de los espacios en las instalaciones.
 - Facilidad para aumentar la capacidad de producción para hacer frente a los aumentos de la demanda.
 - Se evitan reacciones alérgicas si se utilizan células de mamífero, el perfil de glicosilación del virus es más parecido al de los seres humanos⁷⁰.

El cultivo celular en suspensión, en medio líquido, se puede realizar a nivel de laboratorio en frascos agitadores y en escala comercial mediante biorreactores de tanque agitado. Las ventajas de utilizar cultivos en suspensión son:

- Facilidad de ampliación.
- Múltiples opciones de control y por tanto optimización del proceso.

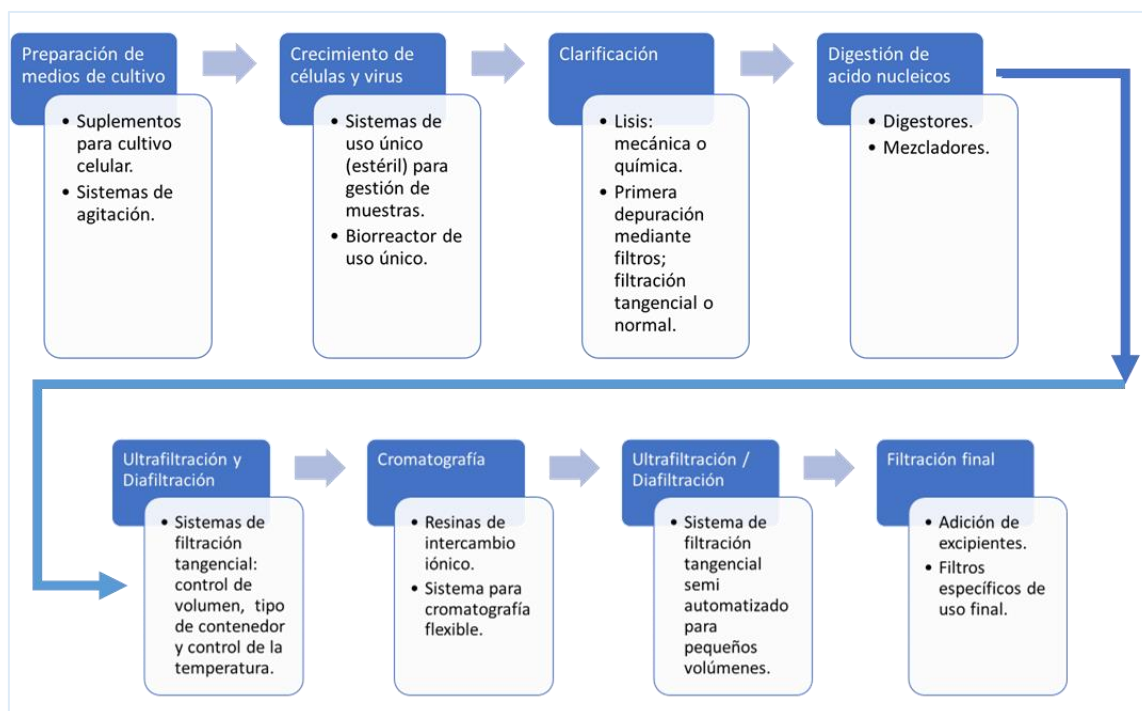
70 B. Carvalho S, Peixoto C, T. Carrondo MJ, S. Silva RJ. Downstream processing for influenza vaccines and candidates: An update. *Biotechnol Bioeng* 2021;118:2845–69. doi:10.1002/bit.27803

71 Crecimiento sobre una superficie. Moleirinho MG, Silva RJS, Alves PM, Carrondo MJT, Peixoto C. Current challenges in biotherapeutic particles manufacturing. *Expert Opin Biol Ther* 2019;20:451–65. doi:10.1080/14712598.2020.1693541.

Hay tres tipos de proceso con biorreactores de tanque agitado: por lotes, por lote alimentados y por perfusión.

De forma esquemática, una producción tipo de vacuna con adenovirus (tipo vector viral) requiere las siguientes etapas:

Ilustración 20: Producción tipo de vacunas con adenovirus, con SUS.



Fuente: Meck - Fedosyuk and al. Simian adenovirus vector production for early-phase clinical trials: A simple method applicable to multiple serotypes and using entirely disposable product-contact components. *Vaccine*. 2019; 37(47):6951-6961.

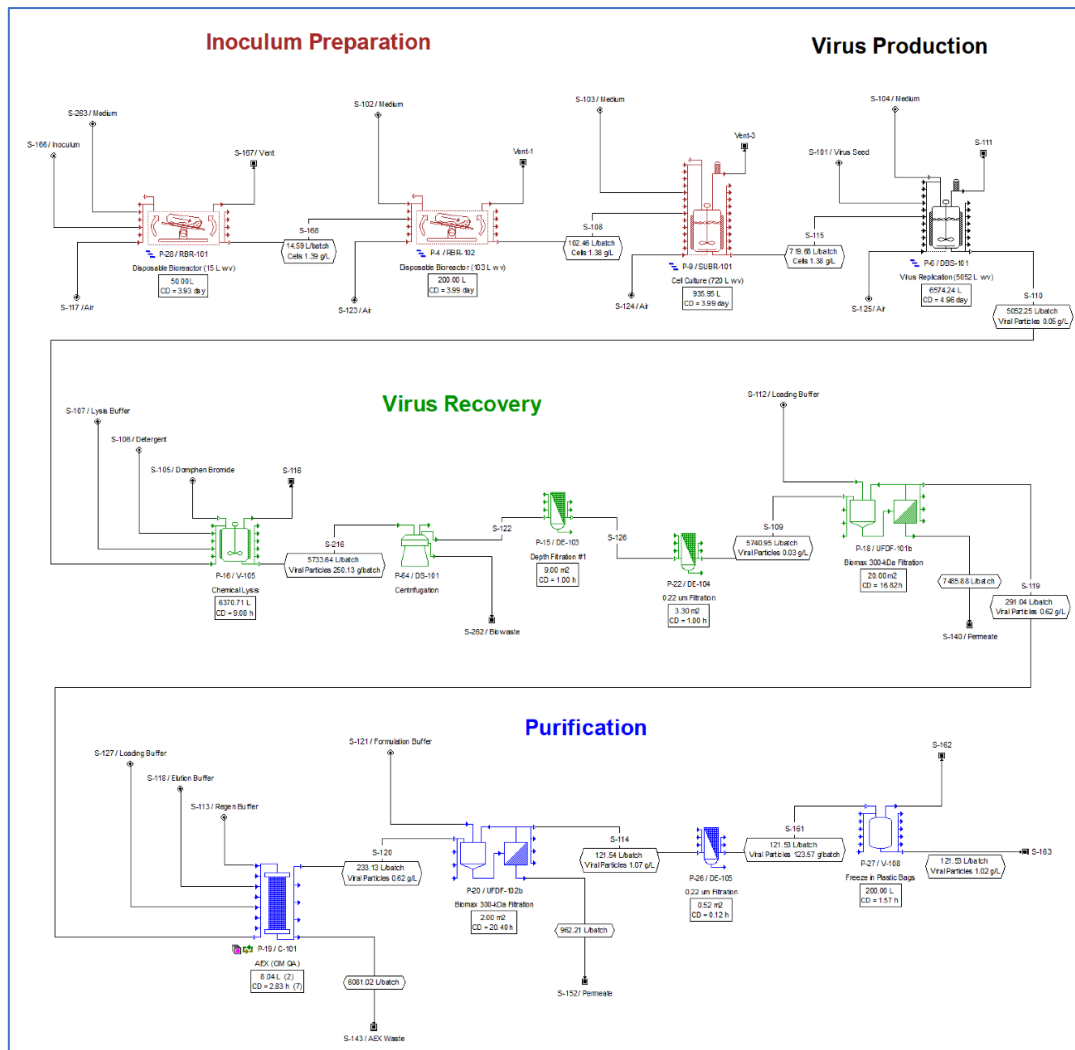
Los sistemas estáticos para cultivos adherentes incluyen frascos con rodillos y sistemas multicapa como Cell Factory (Thermo Fisher Scientific), CellCube (Corning) o CellSTACK (Corning), que tienen superficies mayores que los frascos con rodillos; son sencillos y robustos, pero requieren una amplia manipulación manual/robótica, conllevan un alto riesgo de esterilidad, ofrecen un control limitado del proceso y no son fácilmente escalables.

Los biorreactores pueden ser de dos tipos:

- Basados en microportadores: las células se cultivan en microportadores, que suelen ser microesferas porosas o no porosas de vidrio, plástico o dextrano. Al final del cultivo celular, las microesferas pueden separarse fácilmente del medio por simple sedimentación. Ventajas: separación posible a mitad d cultivo, lo que permite múltiples cosechas. Inconvenientes: inoculación problemática; el uso de medios sin suero puede dificultar la fijación de las células; los microportadores son caros y, por lo general, no pueden reciclarse; y la recuperación de virus intracelulares puede no ser óptima, especialmente en el caso de las microesferas porosas.
- Biorreactores de lecho compacto: las células crecen sobre una matriz porosa hecha de microfibras de poliéster. Ventajas: mayor control sobre los parámetros del proceso, facilitando su optimización. Inconvenientes: la transferencia de oxígeno, que puede frenar el crecimiento celular.

Según la premisa de utilización de sistemas de un solo uso, se muestra, como ejemplo, el diagrama de flujo tipo, así como, el equipamiento requerido:

Ilustración 21: Diagrama de flujo de producción de vacunas COVID 19 con adenovirus.



Fuente: Ferreira, R.G.; Gordon, N.F.; Stock, R.; Petrides, D. Adenoviral Vector COVID-19 Vaccines: Process and Cost Analysis. Processes 2021, 9, 1430. <https://doi.org/10.3390/pr9081430>.

- Sistemas de preparación de medios de cultivo y tampones, si no se adquieren directamente.
- Molino de microesferas: acelera la lisis celular a través de nanomolienda. Debe ser equipos que permitan un control semiautomático o automático, según volumen requerido, conforme a los criterios de 21 CFR parte 11 de la FDA, con autolimpieza y esterilización in situ, adecuado para productos sensibles a la temperatura y entornos limpios, de bajo nivel sonoro y permitiendo cambio rápido de producto.
- Biorreactores de uso único:
 - Volumen variable de 15 ml a 2000 L según fabricante y tecnología. Sistema de sobre mesa (aprox. 3 L, escala piloto (50 – 200 l) y escala comercial (1000 – 2000 L). Volumen típico en producción 2000 L.
 - Alimentación por lotes (discontinua) o por perfusión.

- Uso sencillo por un único operador.
- Con conexiones que garanticen la esterilidad.
- Sistemas de control (Hardware & Software).
- Clarificación: clarificación del material del biorreactor para su purificación ulterior reduciendo los niveles de impurezas y partículas.
 - La selección de la tecnología de separación adecuada depende de las propiedades de su corriente de flujo, la escala del proceso y los pasos de procesamiento posteriores.
 - Se realiza con procesos de centrifugación y filtración profunda a través de filtros desechables sobre soportes flexibles.
 - Valoración de necesidad de prefiltro.
 - Escalable según el proceso.
 - Filtración profunda. Diferentes tecnologías como multicapas cargadas, por gradiente de densidad, carbón, celulosa, polímero, ...
- Cromatografía: procesos requeridos para la concentración del virus (PVE), después de la clarificación. También es útil para las etapas de purificación posteriores a la concentración porque, a diferencia de la ultrafiltración, es capaz de separar impurezas que tienen aproximadamente el mismo tamaño que las PVE. Se realiza utilizando:
 - Columnas de lecho compacto.
 - Absorbedores de membrana.
 - Monolitos.

Los monolitos y los absorbentes de membrana presentan múltiples ventajas para la purificación de PVE, al tener poros mucho más grandes que las columnas de lecho compacto y, por tanto, capacidades de unión mucho mayores y permiten caudales más altos.

Los tipos de cromatografía más comunes para la concentración de PVE son⁷²:

- Cromatografía de intercambio iónico (CII).
- Cromatografía de afinidad (CA).
- Cromatografía de exclusión por tamaño (CET),
- Cromatografía de interacción hidrofóbica (CIH)
- Cromatografía multimodal (CMM).

Cabe destacar que la CII, y en particular la cromatografía de intercambio **aniónico**, es el tipo de cromatografía más utilizado en la purificación de virus, dado que la mayoría de los virus tienen puntos isoeléctricos por debajo de 6 (es decir, tienen una carga neta negativa bajo pH neutro)⁷³.

Al igual que el resto de equipos, los sistemas de cromatografía, también pueden ser de un solo uso, con sistemas de captura multicolumna para

⁷² Wolf MW, Reichl U. Downstream processing of cell culture-derived virus particles. Expert Rev Vaccines 2011;10:1451-75. doi:10.1586/erv.11.111 y Nestola P, Peixoto C, Silva RRJS, Alves PM, Mota JPB, Carrondo MJT. Improved virus purification processes for vaccines and gene therapy. Biotechnol Bioeng 2015;112:843-57. doi:10.1002/bit.25545.

⁷³ Kramberger P, Urbas L, Štrancar A. Downstream processing and chromatography based analytical methods for production of vaccines, gene therapy vectors, and bacteriophages. Hum Vaccin Immunother 2015;11:1010-21. doi:10.1080/21645515.2015.1009817.

cromatografía de captura cerrada continúa en procesos de perfusión o cultivo semicontinuo o sistemas automatizados con variación de caudal, tanto en modo isocrático como en modo gradiente. Los parámetros que se deben tener en cuenta en tiempo real, entre otros, son:

- Cambio de carga de la columna.
- Carga del tanque de alimentación con sobrepresión.
- Control del rendimiento virtual de la resina.

16.1.2 Proceso para vacunas ARNm

En el caso de vacunas con tecnología basad en ARNm, la principal ventaja en el proceso de producción reside en la ausencia del uso de cultivos celulares, por lo tanto, el proceso es más parecido a una síntesis bioquímica. En primer lugar, se produce una plantilla de ADN plasmídico para la sustancia farmacológica de ARNm mediante fermentación biológica y, a continuación, un proceso de transcripción in vitro catalizado por enzimas produce la sustancia farmacológica de ARNm que codifica para la proteína deseada, en este caso la proteína de la espiga. El ARNm bruto se somete a reacciones químicas de recubrimiento y estabilización para hacerlo biológicamente activo, y a continuación se formula en nanopartículas lipídicas (LNP). Las LNP se forman sometiendo una mezcla de lípidos, incluidos colesterol y lípidos catiónicos o PEGilados, a una operación de mezcla microfluídica o nanofluídica. Una vez que la sustancia farmacológica ARNm se formula en las PNL, se somete al proceso de llenado y acabado y control de calidad.

Las ventajas son:

- Requiere de menos pasos, especialmente en la fase upstream. Utiliza menos componentes y mucho mejor caracterizados en comparación con las vacunas que requieren de cultivos celulares donde son necesarios nutrientes, restos celulares, proteínas, ADN cromosómico, lípidos y azúcares complejos que liberan las células. Esto tiene impacto directo en la simplificación de los procesos de downstream.
- Es un proceso más robusto, es decir tiene menor variabilidad⁷⁴.
- La producción del ingrediente activo es más rápida. El lote completo de producción de vacunas de ARNm, incluyendo la síntesis enzimática del ARNm, la purificación y la formulación, puede completarse en cuestión de días, excluyendo el tiempo necesario para las pruebas de control de calidad, por ejemplo BionTech produce lotes en intervalos de tres a siete días, y dedica de cuatro a cinco semanas al control de calidad⁷⁵, frente a los meses de cultivo celular en otro tipo de vacunas.
- El rendimiento de la producción, expresada en dosis por L de volumen de trabajo del biorreactor al día, es de dos a cuatro órdenes de magnitud superior para las vacunas de ARNm en comparación con la mayoría de los procesos de producción de vacunas celulares⁷⁶.

⁷⁴ D L Nelson and M Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 6th edn (Macmillan Learning, 2012). <https://books.google.co.uk/books?id=n9e1NAEACAAJ>; Wen, Ellis, and Pujar; Deutsche Welle, 'AstraZeneca COVID Vaccine's Complex EU Supply Chain', Deutsche Welle - Business, 2021. <https://www.dw.com/en/astrazeneca-covid-vaccine-oxford/a-56427963>; Jenny; Strasburg and Laurence Norman, 'Behind AstraZeneca's Covid-19 Vaccine Stumble', The Wall Street Journal, 2021. <https://www.wsj.com/articles/behind-astrazenecas-covid-19-vaccine-stumble-11611871968>.

⁷⁵ Alice Park and Aryn Baker, 'Exclusive: Inside the Facilities Making the World's Most Prevalent COVID-19 Vaccine', Time, 2021. <https://time.com/5955247/inside-biontech-vaccine-facility>.

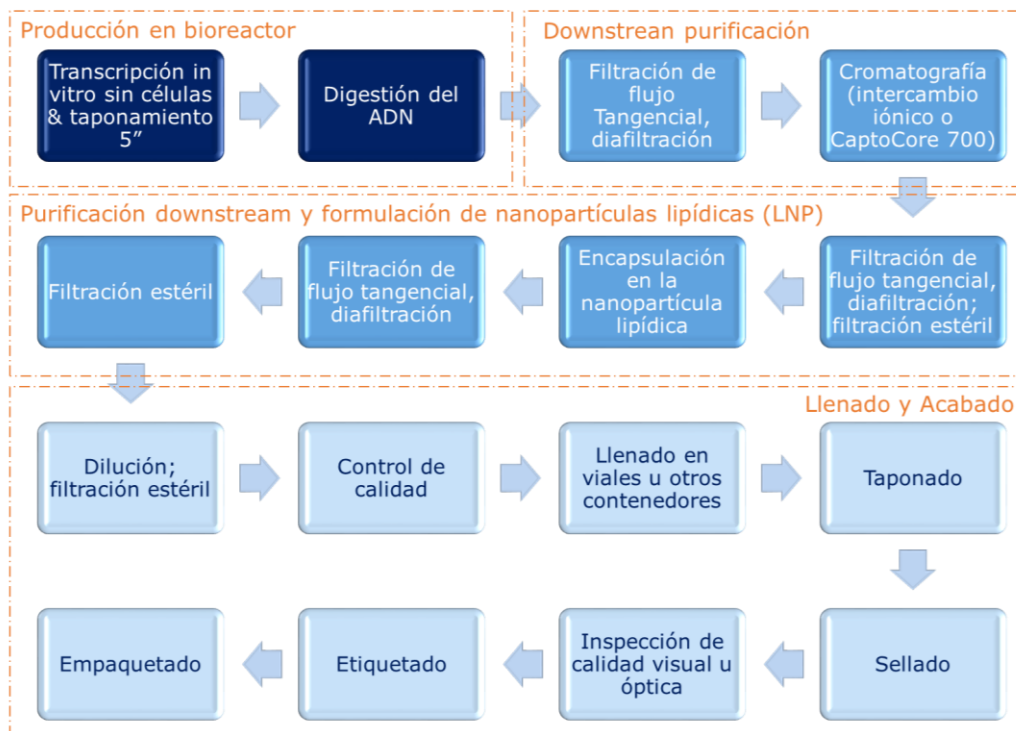
⁷⁶ Alice Park and Aryn Baker, 'Exclusive: Inside the Facilities Making the World's Most Prevalent COVID-19 Vaccine', Time, 2021 <https://time.com/5955247/inside-biontech-vaccine-facility>. Wen, Ellis, and Pujar;

- La infraestructura y el equipamiento necesario es más pequeño, en biorreactores para ARNm se requiere capacidades de 30 a 50 L, frente a biorreactores, para vacunas con cultivos celulares de 2000 L.
- Al producirse la síntesis del ARNm en un entorno herméticamente cerrado, la sala blanca puede ser de menor grado.
- Mayor facilidad de respuesta frente a nuevas variantes.

Los inconvenientes:

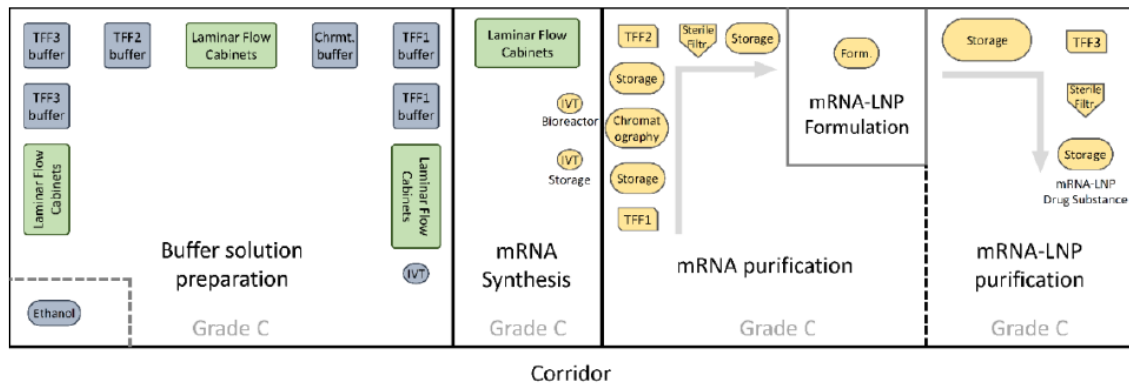
- Limitado número de expertos en producción y calidad con experiencia en el uso de la nueva tecnología, especialmente en comparación con otros tipos de vacunas
- Dificultades para abastecerse rápidamente de materias primas (por ejemplo, el lípido catiónico) en las cantidades necesarias.

De forma esquemática, una producción tipo de vacuna con ARNm requiere las siguientes etapas:



Fuente: *Process-cost modelling for producing 100 million COVID-19 mRNA vaccine doses per year at injectable medicines manufacturing sites.*

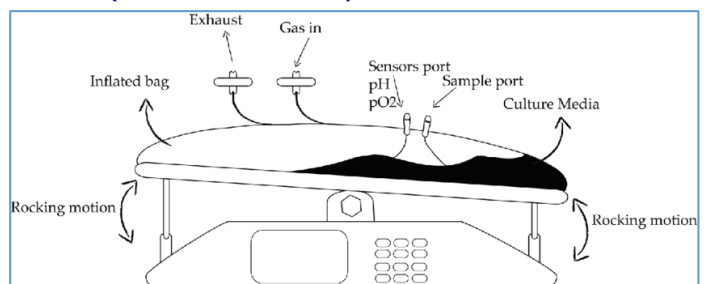
Acorde con los requerimientos del flujo anterior y según las normas de la EU para salas blancas, el proceso se realiza en un entorno cerrado y sellado. El número de salas depende de los requisitos normativos y de seguridad locales, por ejemplo, para la manipulación de etanol inflamable. Las salas de producción incluyen el siguiente equipamiento:



Fuente: Process-cost modelling for producing 100 million COVID-19 mRNA vaccine doses per year at injectable medicines manufacturing sites

- Sala de preparación de tampones: cabinas de seguridad biológica, armario para inflamables, cabina de gases, tanque de mezcla y almacenamiento de diferentes tamaños
- Sala de síntesis de ARNm:
 - Cabina de seguridad biológica.
 - Tanque de almacenamiento.
 - Biorreactor agitado de uso único (wave biorreactor):

El cultivo celular se realiza en una bolsa de plástico desechable (cellbag) colocada sobre una plataforma de incubación (termoplaca) que se balancea a una frecuencia y ángulo específicos.



Los volúmenes típicos son 30 L para esta tecnología.

- Sala de purificación de ARNm:
 - Tanque de almacenamiento.
 - Tanque de mezcla y almacenamiento de un solo uso para procesos cGMP





Fuente: proveedores de tanques, biorreactores y sistemas de almacenamiento.

○ Cromatografía:

- De intercambio iónico.
- De flujo multimodal CaptoCore 700 (separación por tamaño y adhesión): es una resina para cromatografía diseñada para la purificación intermedia y la limpieza de virus y otras biomoléculas de gran tamaño en modo de flujo continuo. Se basa en una perla con una capa exterior no funcionalizada (sin ligando) y un núcleo funcionalizado con un ligando unido. Los poros de la capa externa de la microesfera, se han diseñado específicamente para impedir que entidades moleculares de gran tamaño, como virus, ADN, proteínas de gran tamaño o complejos proteicos, entren en el espacio interno e interactúen con el ligando, permitiendo así una etapa de purificación por flujo eficiente.
- Sala de formulación de ARNm-NPL⁷⁷: la etapa de formulación, en la que el ARNm se encierra en esferas de lípidos denominadas nanopartículas lipídicas (NPL). Este paso de formulación de la PNL requiere la mezcla de una corriente líquida que contiene cuatro componentes lipídicos⁷⁸ en etanol con otra

⁷⁷ NPL: nanopartícula lipídica.

⁷⁸ Los cuatro lípidos son: el lípido ionizable (este es el componente más novedoso), el fosfolípido, el colesterol y un conjugado de polietilenglicol (PEG)-lípido.

corriente líquida que contiene el ARNm en el tampón citrato sódico a base de agua.

La etapa de formulación de la NPL puede llevarse a cabo utilizando mezcladores de microfluidos, mezcladores de chorro (también conocidos como mezcladores de unión en T), o potencialmente en tanques presurizados. Para una producción rápida y a gran escala, la mezcla en tanques presurizados es la opción preferida, mientras que la mezcla de microfluidos es la opción menos preferida.⁷⁹ Este paso se considera el cuello de botella en el proceso de producción de la sustancia farmacológica ARNm y, en consecuencia, la duración de este paso puede afectar al rendimiento de la producción del proceso en términos de costos y cantidades de producción anual.

- Sala de purificación de ARNm-NPL. La purificación del ARNm y la purificación del ARNm-NPL también pueden tener lugar en la misma sala.

16.1.3 Proceso para vacuna de Influenza

Al igual que en los otros tipos de vacunas, la variabilidad de los procesos de producción de la vacuna de influenza, hacen difícil establecer, sin una selección exacta de la vacuna ofrecida por el socio estratégico, y los equipos requeridos. La OMS, prepara las dos recomendaciones anuales sobre cepas de influenza:

- En febrero – para la preparación de la vacuna del hemisferio norte a ser utilizada a partir de septiembre del mismo año.
- En septiembre: para la preparación de la vacuna del hemisferio sur que se utilizará a partir de marzo del año siguiente.

El momento de la producción y lanzamiento de vacunas es un factor crítico, especialmente para el hemisferio norte, donde normalmente hay más limitaciones de capacidad, en relación con la demanda, que para el hemisferio sur.

La mayoría de las vacunas del mercado son por virus inactivados. Este grupo tiene tres posibles vías de producción:

- Vacunas inactivadas con virus completo.
- Vacunas inactivadas con virus dividido.
- Vacunas inactivadas con subunidades. (Por lo general, las vacunas de subunidades sólo contienen las partes antigénicas del virus: HA y NA).

Para este tipo de vacunas, el virus se cultiva generalmente en huevos de gallina embrionados o en células cultivadas de origen mamífero. La más común y económica para la producción de vacunas contra la influenza se realiza con la infección del virus sobre células de huevo. Las vacunas celulares utilizan células de mamíferos (Madin-Darby Canine Kidney, o células MDCK) para cultivar los virus de la gripe en lugar de huevos de gallina fertilizados. En un estudio publicado en el Journal of Infectious Diseases entre beneficiarios de Medicare mayores de 65 años en Estados Unidos, durante la temporada de gripe 2017-18, la vacuna celular proporcionó una mayor protección contra las hospitalizaciones relacionadas con la gripe que la vacuna de dosis estándar a base de huevo⁸⁰. Las otras dos posibles tecnologías, son por virus atenuados⁸¹ y por recombinación. La vacuna recombinante de HA puede producirse utilizando la tecnología de expresión de proteínas mediante células de insecto y

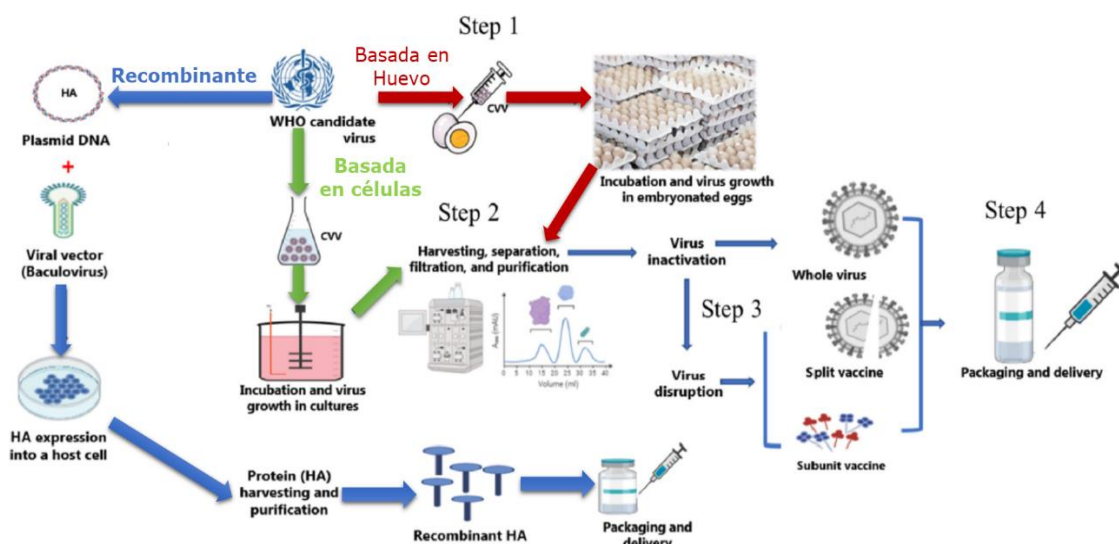
⁷⁹ Michael D Buschmann and others, 'Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines', Vaccines, 2021 <<https://doi.org/10.3390/vaccines9010065>>.

⁸⁰ <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>. Last Reviewed: November 3, 2022. Acceso 26.01.2023

⁸¹ Vacuna nasal, aprobada en EEUU. La vacuna antigripal en spray nasal está aprobada para su uso en personas sanas no embarazadas, de 2 a 49 años de edad.

baculovirus debido a su alto rendimiento y rentabilidad. Las células de insecto son las líneas celulares típicas utilizadas para la expresión de proteínas recombinantes, y la línea celular Gibco Sf9 es la más utilizada en medicina humana o veterinaria para la expresión de proteínas recombinantes⁸². Por tanto, existen tres métodos de producción cuyos diferentes esquemas de producción se pueden resumir en el esquema siguiente y los requerimientos de equipamiento difieren, según la tecnología a utilizar.

Ilustración 22: Procesos de fabricación de vacunas contra la gripe



Fuente: Nuwarda, R.F.; Alharbi, A.A.; Kayser, V. An Overview of Influenza Viruses and Vaccines. *Vaccines* 2021, 9, 1032. <https://doi.org/10.3390/vaccines9091032>.

16.1.4 Proceso para vacuna neumococo

La complejidad de la vacuna contra la enfermedad neumocócica, se demuestra por la variabilidad de tipos existentes en el mercado. La FDA autorizó tres vacunas conjugadas y una polisacárida. Las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC) se diferencian por el número de serotipos frente a los que protegen: VNC13, VNC15 y VNC20⁸³. La vacuna antineumocócica polisacárida o PPSV23 (Pneumovax 23®) incluye preparaciones purificadas de polisacárido capsular neumocócico; contiene antígeno polisacárido de 23 tipos de bacterias neumocócicas (contiene 0,25% de fenol como conservante). A diferencia de la PPSV23 más antigua, la PCV13 puede estimular una respuesta de anticuerpos en los lactantes. También parece conferir mayor protección frente a los trastornos invasivos por neumococos que la PPSV23. La PPSV23 reduce la bacteriemia en un 56 a 81% en los adultos en general, pero es menos eficaz en las personas de edad avanzada debilitadas⁸⁴. **En abril de 2022, y**

⁸² Geisler, C.; Jarvis, D.L. Adventitious viruses in insect cell lines used for recombinant protein expression. *Protein Expr. Purif.* 2018, 144, 25–32. [CrossRef]

⁸³ La vacuna conjugada 13-valente contra el neumococo (PCV13) contiene 13 polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F).

La vacuna conjugada 15-valente contra el neumococo (PCV15) contiene 15 polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F).

La vacuna antineumocócica 20-valente conjugada (PCV20) contiene 20 polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F).

⁸⁴ En Colombia desde junio del 2022 hay incluido en el PAI la vacuna para neumococo PCV13.

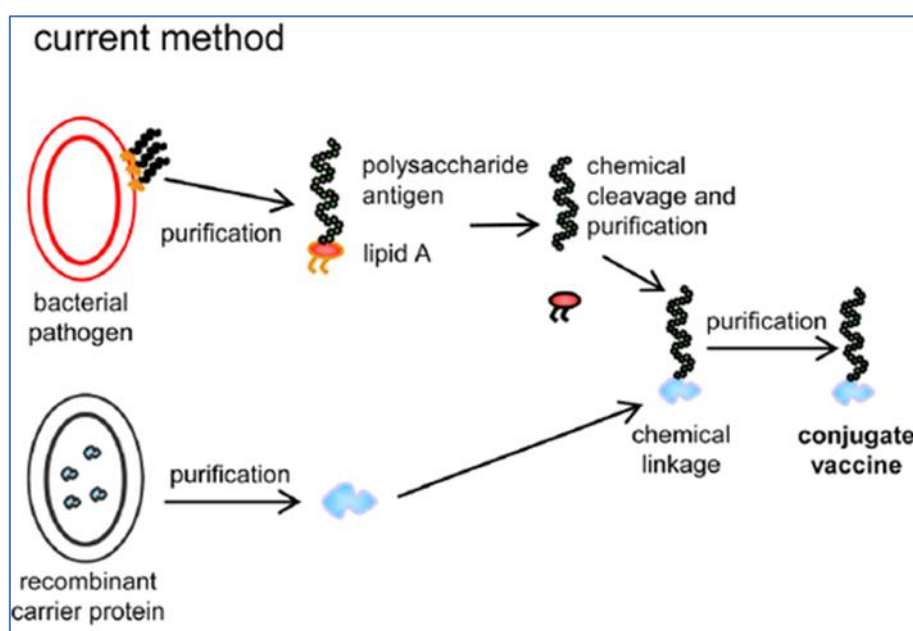
Sinovac: dispone de 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Indica en su web: "Launched in 2020"

de acuerdo con la evidencia científica actualizada, el Ministerio de Salud y Protección Social realiza la transición de la vacuna antineumocócica PCV10 a PCV13⁸⁵.

Las tecnologías más avanzadas de producción de vacunas conjugadas son procesos complejos que constan de varios pasos. Implican⁸⁶:

- El cultivo por separado de las cepas bacterianas que producen los antígenos polisacáridos y la proteína portadora.
- La purificación por separado de los LPS y la proteína portadora
- la separación química de los polisacáridos LPS del lípido A, seguida de un segundo paso de purificación.
- El acoplamiento químico de los polisacáridos a la proteína portadora.
- Un tercer paso de purificación para obtener el producto final.

Ilustración 23: Proceso de fabricación de vacuna neumocócica.



Fuente: Ihssen, Julian & Kowarik, Michael & Dilettoso, Sandro & Tanner, Cyril & Wacker, Michael & Thöny-Meyer, Linda. (2010). Production of glycoprotein vaccines in *Escherichia coli*. *Microbial cell factories*. 9. 61. 10.1186/1475-2859-9-61.

IFive "technical routes" and precise purification schemes to protect the integrity of antigens

ITwo innovative chromatographic processes to efficiently remove impurities

IPreservative-free, maintaining strict quality control for safer products" Fuente:

<http://www.sinovac.com.cn/product/showproduct.php?id=47&lang=en>. Access 21.04.2023 / 18:17 hr.

Por tanto no es la versión que utiliza el PAI.

Para la versión Pneumococcal vaccine conjugate 13-valent - Sinovac Biotech, está en estudio en fase I.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05092386>. Acceso 21.04.2023; 18:23 hr

Walvax tiene una vacuna PVC13 aprobada en China. <https://www.reuters.com/article/us-walvax-vaccine-idUSKBN1YZ0JV>. Acceso 21.04.2023; 18:31 hr

⁸⁵ <https://manizalessalud.net/wp-content/uploads/2022/11/2022-06-22-LINEAMIENTO-NEUMOCOCO-FINAL.pdf>

⁸⁶ Ihssen, Julian & Kowarik, Michael & Dilettoso, Sandro & Tanner, Cyril & Wacker, Michael & Thöny-Meyer, Linda. (2010). Production of glycoprotein vaccines in *Escherichia coli*. *Microbial cell factories*. 9. 61. 10.1186/1475-2859-9-61.

En cada paso se producen pérdidas considerables y, debido a la naturaleza aleatoria del acoplamiento químico, los productos finales no están bien definidos. Los procesos son largos y costosos, y a menudo se requiere el cultivo a gran escala de bacterias patógenas para la biosíntesis de polisacáridos.

Como resumen, la propuesta de equipamiento en el área de producción busca un único proveedor que ofrezca, bajo el sistema propuesto de sistemas de uso único, un servicio completo, ofreciendo los equipos, los consumibles, la instalación, formación y puesta en marcha. Se deberá incluir de forma estándar:

- Sistemas de biorreactores para la expansión de cultivos celulares.
- Biorreactores para siembra.
- Biorreactores de producción.
- Sistemas de cromatografía para operaciones de purificación de proteínas.
- Sistemas para automatizar la mezcla de tampones, medios y productos intermedios.
- Todas las conexiones entre equipos listo para usar, de un solo uso.
- El hardware y el software de automatización configurable que permita la supervisión, el control y el análisis del proceso de fabricación desde las múltiples estaciones de trabajo de operadores y el acceso remoto para el mantenimiento de los equipos.

17 Anexo IX: vestuario

El vestuario que se utilice en la zona limpia no debe ser un foco de contaminación para los productos y los procesos realizados en zona limpia. Tienen que ser una barrera eficaz contra partículas además de tener un nivel bajo de desprendimiento de fibras.

Vestuario para riesgo biológico: los distintos tipos se diferencian en el diseño pues en su estanqueidad, son iguales a los descritos en las normas de la ropa de protección química. En su designación, este tipo de vestuario se designa con la adición de la letra B:

Ropa contra agentes biológicos	Descripción	Ropa contra agentes químicos
Tipo 1-B	Traje cuerpo completo. Herméticos a gases y vapores. UNE-EN 943-1	Tipo 1
Tipo 3-B	Traje cuerpo completo. Uniones herméticas a líquidos. UNE-EN 14605	Tipo 3
Tipo 4-B	Traje cuerpo completo. Uniones herméticas a pulverizaciones. UNE-EN 14605	Tipo 4
Tipo 5-B	Traje cuerpo completo. Protección contra partículas sólidas suspendidas. UNE-EN ISO 13982-1	Tipo 5
Tipo 6-B	Traje cuerpo completo. Protección limitada frente a líquidos. UNE-EN 13034	Tipo 6
Tipo PB-B	Prendas que ofrecen protección a ciertas partes del cuerpo. UNE-EN 14605 y UNE-EN 13034	Tipo PB

Fuente: Ropa de protección frente a agentes biológicos UNE-EN 14126: 2004/AC: 2006. rev.0(marzo 2020).

Tipo de vestimenta adecuada según grado de sala blanca

- Grado D: Gorro o capucha y cubrebarba, bata de protección, maniquitos, zapatos adecuados y calzas o cubrecalzados. Protección ocular. Estas prendas no son estériles y pueden estar embaladas en cajas a granel.
- Grado C: Gorro o capucha y cubrebarba, ropa de protección de una pieza (mono) o dos piezas (pijama), maniquitos, zapatos adecuados y calzas o cubrezapatos. Protección ocular. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula. No son prendas estériles y se presentan en formato a granel.
- Grado A/B: Gorro o capucha. Protección respiratoria. Guantes apropiados esterilizados de nitrilo o látex, sin polvo. Calzado esterilizado o desinfectado. Protección ocular. Mono de protección. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo. Las prendas deben ser estériles y estar embaladas individualmente.

Como equipo de protección individual las prendas de un solo uso tienen que ser prendas de protección química de categoría III según el reglamento (UE) 2016/425 y estar certificadas tipo 5 y 6 según la norma ISO 13034:2005/A1:2009. Además,

debería pasar la certificación en protección para agentes biológicos según la norma EN14126:2003.

Dependiendo del grado BPM estas prendas pueden ser:

- No estériles para entornos de **salas blancas BPM C/D** (ISO 7/9, Clase 10.000/100.000). Los productos no estériles comprenden batas, manguitos, cubrebotas, capuchones con cintas, gorros o cofias y mascarillas. (códigos de opción 0B o 00). Están disponibles a granel las unidades se embalan en una caja de cartón con dos recubrimientos de polietileno.
- Estériles para entornos de **salas blancas BPM A/B** (ISO 4/5, Clase 10/100). Dentro de esta familia de productos son monos sin capucha, batas, manguitos, cubrebotas, capuchones con cintas, capuchones con mascara, gorros o cofias y mascarillas.

18 Anexo X: normativa

La normativa para el nuevo centro BogotáBio debe ser considerada desde dos perspectivas:

- Guía para las buenas prácticas de manufactura (BPM).
- Normativas y autorizaciones nacionales e internacionales requeridas para la construcción de un centro de fabricación de biológicos.

Todo el diseño se ajusta y cumple las normas de Buenas Prácticas de Fabricación de obligado cumplimiento en el sector Farmacéutico (BPF; BPM's). Las normas se describen en:

- Eudralex Vol.4(EU GMP) Annex 1 (Bruselas, 22/08/2022).
- Guidelines for the manufacture of Sterile medicine products.
- ISO 13408 Aseptic processing of the health care products general requirements.
- PDA TR N° 44: Quality risk management for aseptic products.
- ISPE: Sterile products manufacturing facilities.
- FDA: Guidance Container & Closure Integrity testing.
- USP & EP Monographies.

Para diseñar, construir y edificar cualquier instalación biofarmacéutica es preciso cumplir una serie de leyes reguladoras. El nivel de exigencia de las prácticas correctas de fabricación aumenta de las primeras a las últimas etapas de la fabricación de sustancias activas de los medicamentos de terapia avanzada (MTA). En función de la legislación nacional, podrán aplicarse enfoques más o menos estrictos a la aplicación de las normas en esas fases iniciales. La fabricación y el control de organismos modificados genéticamente también deben cumplir otros requisitos locales, nacionales o regionales. Debe establecerse y mantenerse un confinamiento adecuado en las instalaciones donde se manipule cualquier organismo modificado genéticamente. Debe obtenerse asesoramiento de acuerdo con la legislación nacional para establecer y mantener el nivel de seguridad biológica adecuado. Además de estos requisitos, deben respetarse las prácticas correctas de fabricación.

El 25 de agosto de 2022, la Comisión de la UE publicó la tan esperada versión revisada del anexo 1 "Fabricación de medicamentos estériles". Casi simultáneamente con la Comisión de la UE, el 9 de septiembre de 2022, el Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica (PIC/S) también publicó el Anexo 1 revisado (Fabricación de medicamentos estériles) de la Guía de Prácticas Correctas de Fabricación de Medicamentos. El Anexo 1 del PIC/S es idéntico al Anexo 1 de la Guía de Prácticas Correctas de Fabricación de la UE - con la excepción de algunas correcciones menores en la redacción⁸⁷.

⁸⁷ El PIC/S inició la revisión del Anexo 1 en 2014 con la decisión de establecer un grupo de trabajo correspondiente. Este grupo, junto con el correspondiente IWG (Grupo de Trabajo de Inspectores) y la OMS, formó un grupo conjunto para revisar el Anexo 1. En 2017 se celebró una primera ronda de comentarios públicos, con más de 6.000 comentarios; en 2021 se celebró una segunda ronda, con 2.000 comentarios más. En marzo/abril de 2022, el documento final se presentó al Grupo de Trabajo Interinstitucional de la EMA sobre la GMDP y al Comité PIC/S para su aprobación y fue adoptado. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/pic-s-also-publishes-revised-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products>

A continuación, se exponen algunas de las principales normativas de referencia en Estados Unidos, que condicionan el diseño de instalaciones y que junto con la normativa europea son base para el desarrollo de este tipo de centros:

1) Conceptos básicos: Normativa vigente sobre buenas prácticas de manufactura (cGMP)

La parte del Code Federal of Regulation, CFR correspondiente a la FDA se encuentra en el Capítulo 21, que interpreta la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y los estatutos relacionados, incluida la Ley de Servicios de Salud Pública. Las normativas relacionadas con la calidad farmacéutica o de los medicamentos aparecen en varias partes del Capítulo 21, incluidas las secciones de las partes 1-99, 200-299, 300-499, 600-799 y 800-1299. Las normativas permiten una comprensión común del proceso normativo al describir los requisitos que deben seguir los fabricantes de medicamentos, los solicitantes y la FDA.

- 21 CFR Parte 314 Para obtener la aprobación de la FDA para comercializar un nuevo medicamento.
- 21 CFR Parte 210. Buenas prácticas actuales de fabricación en la elaboración, el envasado o la conservación de medicamentos.
- 21 CFR Parte 211. Buenas prácticas actuales de fabricación de productos farmacéuticos acabados.
- 21 CFR Parte 600. Productos biológicos: General.

2) Fundamentos para la inspección

- Anexos I, II de la EMA.
- Anexo 14 de la EMA (terapias a base de sangre).

3) Manipulación y flujo de residuos

- 40 CFR Parte 261.
- 40 CFR Parte 264.

4) Seguridad en el procesamiento

- 21 CFR parte 600.11, subcapítulo F.

5) Cultivos de células vegetales

- Directrices de la Ley Nacional de Política Medioambiental (NEPA) sobre cultivos de células vegetales.

6) Toxinas / citotoxinas

- Clases de agentes a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la OSHA.

7) Formadores de esporas

- National Institutes of Health (NIH) y Centers for Disease Control and Preventive (CDC).

8) Niveles de bioseguridad (BSL 1-4)

- Directrices de los NIH sobre contención y requisitos arquitectónicos
- Códigos de construcción federales, estatales y locales

- National Electric Code (NEC), OSHA, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), National Fire Protection Association (NFPA), Americans with Disabilities Act (ADA), etc.

En Colombia, *"la solicitud para la comercialización de un medicamento en el país inicia con la evaluación farmacológica. La evaluación farmacológica "Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria evalúa la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos", prevista en el artículo 11 del Decreto-Ley 1290 de 1994. Dicha evaluación se realiza inicialmente en el grupo de apoyo a salas en conjunto con las salas especializadas de medicamentos y productos biológicos.*

La evaluación se realiza teniendo en cuenta las características del producto:

- *Eficacia.*
- *Seguridad.*
- *Dosificación.*
- *Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, y advertencias-Relación beneficio-riesgo.*
- *Toxicidad.*
- *Farmacocinética.*
- *Condiciones de comercialización.*
- *Restricciones especiales.*

Toda vacuna requiere el registro sanitario. "Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico-legales establecidos, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expendir los medicamentos y preparaciones farmacéuticas.

En complemento a la evaluación de seguridad y eficacia, el interesado en obtener la autorización de comercialización, debe demostrar la calidad de los productos biológicos, biotecnológicos y radiofármacos. Esta información es evaluada por el grupo de registros sanitarios de medicamentos biológicos, el cual tiene la función de expedir los registros sanitarios y los trámites asociados para los medicamentos de su competencia y demás afines a su naturaleza". Le aplica la normativa:

- *Resolución 3690 de 2016 Medicamentos Biológicos - Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos.*
- *Resolución No. 5402 de 2015 - Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos.*
- *Resolución 1606 de 2014 - Por la cual se establece lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas.*
- *Decreto 1782 de 2014 - Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.*
- *Decreto 677 de 1995 - Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia".*

Ilustración 24; Guía de las actividades de manufactura (1) para uso humano del Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica (PIC/S)

Tipo y fuente de material	Ejemplo de producto	Incremento de requerimientos BPM			
		+	++	+++	++++
Fuentes animales o vegetales: no transgénicas	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extracto de alérgenos, inmunosueños	Recogida de material o fluidos vegetales, orgánicos o animales	Corte, mezcla y/o transformación inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Virus o bacterias / fermentación / cultivo celular	Vacunas víricas o bacterianas; enzimas, proteínas	Establecimiento y mantenimiento de banco principal de células (MCB), banco de trabajo celular (WCB), semilla principal de virus (MVS), semillas de trabajo de virus (WVS)	Cultivo celular y/o fermentación	Inactivación cuando proceda, aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Biotecnología fermentación/cultivo celular	Productos recombinantes, anticuerpos monoclonales (MAb), alérgenos, vacunas	Creación y mantenimiento de MCB y WCB, MSL, WSL	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Fuentes animales: transgénicos	Proteínas recombinantes	Banco transgénico principal y de trabajo	Recogida, corte, mezcla y/o primera transformación	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Fuentes vegetales: transgénicas	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Banco transgénico principal y de trabajo	Cultivo, recolección ⁸⁸	Extracción inicial, aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado
Fuentes humanas	Enzimas derivadas de la orina, hormonas	Recogida de fluidos	Mezcla y/o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Fuentes humanas	Productos de células y tejidos, no clasificados como medicamentos de terapia avanzada (ATMPs)	Donación, obtención y análisis de tejidos / células de partida ⁸⁹	Procesamiento inicial, aislamiento y purificación	Aislamiento celular, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado

Fuente: Guide to good manufacturing practice for medicinal products annexes. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. PE 009-16 (Annexes). 1 February 2022.

(1) Incluidas en el alcance de los requerimientos para la fabricación de sustancias y productos biológicos medicinales.

⁸⁸ En el EEA: la directriz del HMPC sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección - EMEA/HMPC/246816/2005 puede aplicarse al cultivo, la recolección y la transformación inicial en campo abierto.

⁸⁹ En el EEA, las células y los tejidos humanos deben cumplir la Directiva 2004/23/CE y las Directivas de aplicación en estas fases.

Sobre la base de las observaciones del formulario de la FDA 483⁹⁰, todo el desarrollo de la industria para construir y operar instalaciones para COVID-19, las directrices de los CDC sobre organismos y virus, junto con las directrices de diseño de los NIH, ha permitido una revisión de las necesidades de este tipo de centros. Aunque no todas las normativas son necesarias para todas las instalaciones, el diseñador debe comprender lo que es fundamental, especialmente cuando se trata del anexo II de la UE, los NIH, los CDC, la "Occupational Safety and Health Administration" (OSHA) y la manipulación y eliminación de materiales, virus o toxinas alterados genéticamente.

Hoy en día, los Anexos 1 y 2 de la UE han cobrado mayor importancia y son los impulsores del diseño⁹¹. Ese planteamiento más conservador y prescriptivo proporciona una buena orientación a la FDA y la UE para la revisión de las normativas que aplican a este tipo de centros.

En la actualidad, las normativas vigentes más empleadas relativas a las salas blancas son el Anexo 1 de las normas BPM EU y la ISO 14644, que se desarrolla en:

- ISO 14644-1: Clasificación de la limpieza del aire.
- ISO 14644-2: Especificaciones para los ensayos.
- ISO 14644-3: Métodos de ensayo.
- ISO 14644-4: Diseño, construcción y puesta en marcha.
- ISO 14644-5: Funcionamiento.
- ISO 14644-6: Terminología.
- ISO 14644-7: Dispositivos de separación.
- ISO 14644-8: Contaminación molecular de aire.
- ISO 14644-9: Clasificación de la limpieza de superficies.
- ISO 14644-10: Contaminación química (superficies).
- ISO 14644-12: Clasificación por concentración de nano partículas.

⁹⁰ El formulario 483 de la FDA, notifica a la dirección de la empresa, las condiciones objetables al término de una inspección, cuando uno o varios investigadores observan alguna situación que, a su juicio, puede constituir una infracción de la Ley sobre Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) y otras leyes conexas. Los investigadores de la FDA están formados para garantizar que cada observación anotada en el formulario 483 de la FDA sea clara, específica y significativa. Las observaciones se realizan cuando, a juicio del investigador, las condiciones o prácticas observadas indican que algún alimento, fármaco, dispositivo o cosmético ha sido adulterado o se está preparando, envasando o almacenando en condiciones que pueden adulterarlo o hacerlo nocivo para la salud.

⁹¹ Annex 1 of the EudraLex, Volume 4, "Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines for medicinal products for human and veterinary use provides guidance for the manufacture of sterile medicinal products". Las innovaciones en los entornos normativos y de fabricación, la ciencia y la tecnología, han hecho necesaria la revisión del anexo 1. Estas directrices actualizadas entrarán en vigor el 25 de agosto de 2023 (25 de agosto de 2024 para el punto 8.123 sobre esterilización de liofilizadores) y afectarán a los medicamentos estériles fabricados en la Unión Europea, así como a los productos importados. La revisión del documento anterior (en vigor desde 2008) era necesaria principalmente para:

- Incorporar los principios de gestión de riesgos de calidad (QRM) en la fabricación de medicamentos estériles (según las directrices Q9 y Q10 del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano).
- Reforzar que los fabricantes de medicamentos utilicen sistemas de producción modernos, basados en la disponibilidad de tecnologías de vanguardia.
- Introducir requisitos específicos para los sistemas de un solo uso (SUS).
- Armonizar los principios de fabricación de medicamentos estériles con las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Sistema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) para la fabricación de medicamentos estériles.

19 Anexo XI: calidad

Calidad aplica desde dos puntos de vista:

- El Control de calidad (Quality Control, QC). Según la ISO 9001, se define como una parte de la gestión de la calidad centrada en el cumplimiento de los requisitos de calidad. Supone que el laboratorio de control de calidad controle y monitoree todos los parámetros de calidad de los productos intermedios/productos de acuerdo con los métodos de análisis validados según BPM.
- El Aseguramiento de la calidad (Quality Assurance, QA). Según la ISO 9001, se define como una parte de la gestión de la calidad centrada en proporcionar confianza en el cumplimiento de los requisitos de calidad. Debe estar diseñado para cumplir con los requisitos de cGMP y las normas ISO 9001:2015, ISO 14001:2015 e ISO 45001: 2015 para garantizar que todos los productos se produzcan y controlen de manera constante según los más altos estándares nacionales e internacionales actualizados.

19.1 Calidad en la industria farmacéutica

En la industria farmacéutica, se deben realizar medidas precisas, puesto que errores pequeños pueden tener consecuencias peligrosas y potencialmente mortales. Esta es la razón por la que es crítica la validación de todos los elementos del proceso de producción. Los sistemas de calidad representan una forma de ayudar a garantizar un rendimiento fiable de los equipos / instalaciones / sistemas, en la industria farmacéutica. Incluyen protocolos para cada fase del proceso de fabricación acordes con las normativas de aplicación, tanto internacionales como nacionales.

La calidad, en el sector farmacéutico, se refiere a los atributos de cualidad y rendimiento de la materia prima utilizada en el proceso de producción, así como el rendimiento de la propia línea de producción. Durante la producción farmacéutica, suele establecerse un sistema de control de procesos para mantener niveles constantes no solo de calidad, sino también de costos y capacidad, al tiempo que se garantiza la seguridad de los trabajadores.

Las soluciones digitales, permiten gestionar series temporales de datos generados por los sensores existentes en toda la línea de producción permitiendo mejorar el rendimiento operativo y controlar la calidad del producto, así como proporcionar información crucial sobre la calidad de cada lote de vacunas. Requiere mediciones sistemáticas, comparaciones con normas conocidas, seguimiento de los procesos y variables de producción y un circuito de retroalimentación asociado. En el caso de la producción de vacunas, el pH, la temperatura y la duración del ciclo son variables clave que influyen en la calidad, y pueden ser controladas por sensores.

Hay que considerar que no es lo mismo las pruebas que se deben realizar en fábrica (lugar de fabricación del equipo o sistema) (FAT, Factory Acceptance Test) y las pruebas que se deben realizar "in situ", (SAT (Site Acceptance Test)). Ambas son necesarias para la validación y puesta en marcha del nuevo Centro. La puesta en servicio se define como "un enfoque de ingeniería bien planificado, documentado y gestionado para la puesta en marcha y la entrega de instalaciones, sistemas y equipos al usuario final que da como resultado un entorno seguro y funcional que cumple los requisitos de diseño establecidos y las expectativas de las partes interesadas". **Por tanto, se centra en las buenas prácticas de ingeniería aplicadas al equipo, más que en el producto.** En algunos casos, los documentos FAT y SAT pueden incluir la mayor parte de las pruebas/inspecciones de puesta en servicio. La SAT también puede considerarse una actividad previa a la puesta en servicio. El alcance y los límites pueden variar en función del equipo, el sistema o la instalación de que se trate, y deben describirse y documentarse claramente en el

plan de gestión de la puesta en servicio o del proyecto. Luego siempre se debe considerar, las pruebas asociadas a la instalación y el equipamiento y las pruebas asociadas a la producción del producto en el nuevo centro.

Estos procesos de calidad, requieren la aplicación en tres áreas aplicación:

- **La cualificación de la instalación.**
- **La cualificación operativa.**
- **La cualificación del rendimiento.**

19.1.1 Cualificación de la instalación

Es un proceso de verificación documentada donde el equipo/ sistema / instalación, se ha entregado, instalado y configurado correctamente acorde con las normas establecidas por el fabricante o por una lista de comprobación de la instalación aprobada.

Los requisitos de cualificación de la instalación de equipos incluyen la comprobación de la ubicación adecuada, el suministro de energía apropiado y las condiciones ambientales aceptables. También hay que cotejar el contenido con la lista de embalaje, verificar la instalación del software, documentar la instrumentación controlada por ordenador, verificar las conexiones con los periféricos y registrar las fechas de calibración y validación, entre otras cosas.

19.1.2 Cualificación operativa

La cualificación operativa es el siguiente paso en la garantía de calidad y consiste en probar el equipo y asegurarse de que funciona según lo especificado, dentro de los rangos de funcionamiento indicados por el fabricante. Todos los aspectos del equipo se someten a pruebas individuales y el probador documenta el correcto funcionamiento de cada uno de ellos.

Esta cualificación de equipos o sistemas es necesaria después de la instalación, de un mantenimiento significativo o de modificaciones en el mismos, o como una característica de las pruebas de garantía de calidad programadas. Los aspectos de cualificación operativa que se someterán a prueba pueden incluir nivelación y fluctuación, repetitividad, controles de teclado, informes de desviación, calibración y certificados, así como informes de rendimiento.

La vigilancia medioambiental como los análisis periódicos del aire, el agua y las superficies pueden actuar como un sistema de "alerta temprana" que permite detectar contaminantes antes de que lleguen a los productos.

19.1.3 Cualificación del rendimiento

El protocolo de cualificación del rendimiento de su proceso incluirá la verificación y documentación de que todos los equipos funcionan dentro del rango aceptado según lo especificado, es decir, **que funcionan según lo esperado en condiciones reales**. Todos los instrumentos se prueban juntos según un plan de pruebas detallado y deben generar resultados reproducibles. Los protocolos de cualificación del rendimiento y la validación deben incluir, entre otras cosas:

Resumen de datos: lista de los datos que deben analizarse o registrarse durante el procedimiento de prueba.	Condiciones de fabricación: como entradas de componentes, parámetros de funcionamiento y entorno del equipo.
Calibración y validación.	Plan de muestreo (métodos).
Metodología de análisis.	Límites de variabilidad.
Contingencias por no conformidad.	

19.2 Calidad en las vacunas

Las vacunas se desarrollan, prueban y regulan de forma similar a otros medicamentos. En general, las vacunas se someten a pruebas incluso más exhaustivas que otros medicamentos, porque el número de sujetos humanos en los ensayos clínicos de vacunas suele ser mayor. La mayor parte del tiempo de producción de la vacuna (70%) se dedica a las pruebas de calidad para garantizar la pureza, la potencia y la seguridad de la misma⁹². Adicionalmente, hay que considerar que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la FDA, la Unión Europea y otros organismos internacionales continúan con el seguimiento de las respuestas de las vacunas, después de su aprobación.

Aunque la producción de vacunas difiere de otros tipos de medicamentos, las pruebas de control de calidad deben considerar ciertos aspectos de parámetros fisicoquímicos, como la pureza, la cantidad, la homogeneidad y la estabilidad, que son utilizados con mayor frecuencia en los procesos de producción química de medicamentos.

Al ser un producto biológico, la calidad microbiana no se asegura únicamente mediante la prueba del producto final; sin embargo, es un atributo de liberación del lote crítico. Los métodos complementarios para la esterilidad se pueden encontrar en las farmacopeas armonizadas (USP, Ph. Eur., JP)⁹³.

Para las pruebas de esterilidad, se aplican dos principios básicos. Primero, si un producto es adecuado para la filtración por membrana, esta es la metodología preferida, ya que reduce la posibilidad de que el producto interfiera con la detección de microorganismos. En los casos en que el material no sea adecuado para la filtración por membrana (por ejemplo, depósitos de polímeros inyectables), se puede realizar la inoculación directa. Para la esterilidad, los métodos de las tres farmacopeas se consideran intercambiables⁹⁴. Los procesos varían entre laboratorios, los reactivos utilizados, el equipo y el nivel de experiencia pueden afectar al resultado microbiológico. Por lo tanto, es importante asegurarse de que se realicen pruebas de idoneidad del método seleccionado por el laboratorio para garantizar la recuperación adecuada de la presencia de posibles contaminantes.

La mayoría de las empresas farmacéuticas siguen el concepto tradicional de "al menos tres lotes" y presentan estas pruebas a las agencias reguladoras nacionales durante la presentación del expediente. Sin embargo, la guía de validación de procesos de 2011 de la U.S. Food & Drug Administration no prescribe cuántos lotes son necesarios para garantizar el cumplimiento.

La recomendación es que al menos tres lotes consecutivos deben ser satisfactorios como parte de la validación del proceso/producto. Sin embargo, se espera que la empresa desarrolle datos científicos y justifique que el número de lotes producidos es suficiente para cubrir toda la variabilidad posible del proceso.

Aparte de los procesos de producción, hay otros elementos que afectan a la calidad del producto, como el estado de los equipos, las condiciones de almacenamiento y envío, el envasado y la manipulación. Y para cada vacuna, estos factores son diferentes. Hay diferentes tipos de pruebas dependiendo del tipo de vacuna que se produzca. A nivel global son los organismos reguladores pertinentes, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), la Agencia

⁹² Preiss, S.; Garçon, N.; Cunningham, A.L.; Strugnelli, R.; Friedland, L.R. Vaccine provision: Delivering sustained & widespread use. *Vaccine* 2016, 34, 6665–6671

⁹³ United States Pharmacopeia (USP). The National Formulary, USP-NF 2022, Issue 1. European Pharmacopeia (Ph. Eur.), 11th Edition. Japanese Pharmacopeia (JP), 18th Edition

⁹⁴ ICH guideline Q4B Annex 8 on evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions sterility test - general chapter 21 June 2017, EMA/CHMP/ICH/645592/2008, Committee for Human Medicinal Products

Europea de Medicamentos (EMA), o las agencias reguladoras de cada uno de los países, los encargados de desarrollar unos requerimientos integrales en el proceso de desarrollo y producción de vacunas. Los procesos de revisión ayudan a orientar, definir y validar las medidas de control de calidad adecuadas para cada vacuna y tecnología. Estos procesos de calidad sobre el producto deben ser considerados tanto en las etapas de producción como en el producto final.

Los esfuerzos para mantener la seguridad y eficacia de las vacunas son minuciosos y múltiples, entre otras, destacamos las siguientes actividades:

Apariencia.	Contenedor para la vacuna.
pH.	Concentración del antígeno.
Identificación de la partícula viral (para vacunas de vector viral como adenovirus o virus inactivado).	Identificación de la expresión transgén.

Se requieren, por tanto, sistemas específicos como de PCR cuantitativa, electroforesis en gel, sistemas ELISA, cromatografía líquida, tinción por inmunoensayo, ... que deben ser adaptados según la tecnología de producción de cada vacuna.

También hay que considerar las diferencias entre los requerimientos de control de calidad según normativa. A modo de ejemplo, para las vacunas de vector viral, los test posibles requeridos en el producto final, se describen en la tabla siguiente; los elementos de prueba, objetivos y posibles métodos de esta tabla son la información necesaria a tener en cuenta en el control de calidad del producto final, son criterios establecidos para la liberación de lotes:

Tabla 36: Comparación de las pruebas de control de calidad de los productos finales según normativa para vacunas de vector viral.

Categoría		Estados Unidos (United States Pharmacopoeia)	Europa (European Medicines Quality Committee)	Korea (Ministry of Food and Drug Safety)	Japón (National Institute of Infectious Diseases)
Ítem	Atributo	Métodos posibles de test			
Identificación	Confirmación de la secuencia	Extracción y secuenciación del ADN (USP 1125, 1126) Análisis de restricción (USP 1129, 1126)	Métodos inmunoquímicos (EP 2.7.1), NAT (EP 2.6.21), LC (EP 2.2.29)	Métodos inmunoquímicos. NAT, LC	Métodos adecuados
	Identificación del vector	qPCR, ddPCR, RT-PCR (USP 1125, 1126, 1127), ELISA (USP 1103)			
Pureza	Agregados vectoriales	Dispersión luminosa (USP 1430.2, 1430.3, 1430.5, 1430.6, 1430.7), SEC-MALS (USP 621, 1430.1)	Dispersión luminosa	Dispersión luminosa	-
Potencia	Recuento del vector infeccioso	Ensayos en placa (USP 111, 1235, 1237), CCID50, qPCR celular (USP 1032, 1033, 1034)	Ensayos en placa o CCID50 mediante inmunotinción, qPCR, flujocitometría/FACS, ensayo de foco fluorescente	Ensayos en placa o CCID50 mediante inmunotinción, qPCR, flujocitometría, ensayo de foco fluorescente	Inmunotinción
	Expresión transgénica	Western blot (USP 1104), ELISA (USP 1103), LC-MS (USP 621, 736, 1736), RP-HPLC (USP 621)	Ensayo inmunoquímico (EP 2.7.1), ensayo bioquímico, citometría de flujo (EP 2.7.24)	Ensayo inmunoquímico, ensayo bioquímico, citometría de flujo	-
Cantidad	Partículas de virus (concentración del vector)	Dispersión de luz y DLS (USP 1430.2, 1430.6), CZE (USP 1053), qPCR (USP 1125, 1126, 1127)	qPCR (EP 2.6.21)	qPCR	LC
Apariencia	Ensayo de conformidad	USP 1, 790	EP 2.7.1, 2.6.21, 2.2.29	Observación visual	Criterios especificados
pH	Ensayo de conformidad	USP 791	EP 2.2.3	Examen general KP	Ensayo general JP
Contenido del envase para inyecciones (incluye el volumen extraíble)	Ensayo de conformidad	USP 697	EP 2.9.17	Examen general KP	-

Categoría		Estados Unidos (United States Pharmacopoeia)	Europa (European Medicines Quality Committee)	Korea (Ministry of Food and Drug Safety)	Japón (National Institute of Infectious Diseases)
Ítem	Atributo	Métodos posibles de test			
Esterilidad	Ensayo de conformidad	USP 71	EP 2.6.1	Examen general KP	Ensayo general JP
Endotoxina	Ensayo de conformidad	USP 85	EP 2.6.14	Examen general KP	Ensayo general JP
Osmolalidad	Ensayo de conformidad	USP 785	EP 2.2.35	Examen general KP	-

Fuente: Ju JH, Lee N, Kim SH, Chang S, Yang M, Shin J, Lee E, Sung S, Kim JH, Hong JT, Oh HJ. Points to consider for COVID-19 vaccine quality control and national lot release in Republic of Korea: focus on a viral vector platform. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022 Feb;13(1):4-14. doi: 10.24171/j.phrp.2021.0311. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35255674; PMCID: PMC8907614.

EP: Farmacopea Europea; NAT: prueba de ácidos nucleicos; CL: cromatografía líquida; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; ddPCR: PCR digital en gotas; RT-PCR: PCR de transcripción inversa; ELISA: ensayo inmunoenzimático; SEC: cromatografía de exclusión por tamaño; MALS: dispersión de luz multiángulo; CCID50: dosis infecciosa de cultivo celular al 50%; FACS: clasificación celular activada por fluorescencia; MS: espectrometría de masas; DLS: dispersión de luz dinámica; CZE: electroforesis de zona capilar; RP: fase inversa; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; KP: farmacopea coreana; JP: farmacopea japonesa; -: no aplicable.

19.2.1 Detección de micoplasmas en vacunas con cultivos celulares

La mayoría de las vacunas se producen mediante procesos celulares, en los que una versión debilitada o inactivada del patógeno se cultiva dentro de células en un laboratorio. Como ejemplo, la vacuna para la Influenza, en la que el virus se cultiva dentro de las células de huevos de gallina. La producción es por tanto un proceso biológico en lugar de sintéticos, debiéndose tomarse medidas de control de calidad para evitar que las células (y, por tanto, la vacuna) se infecten con patógenos extraños.

Especialmente preocupantes son las micoplasmas, un tipo de bacterias que carecen de pared celular, lo que las hace resistentes a muchos tipos de antibióticos. Para mitigar esta amenaza, se han desarrollado procedimientos y pruebas de control de calidad específicos, tanto para prevenir la contaminación como para detectarla rápidamente en caso de que se produzca. Control de calidad de las vacunas basadas en el ARNm COVID-19

Las nuevas vacunas COVID-19 basadas en ARNm se producen de forma completamente diferente, utilizando procesos de síntesis, en lugar de procesos biológicos basados en células y no presentan contaminación por micoplasmas. Sin embargo, hay otras formas de contaminación posibles, como el aire, el agua, las superficies de los equipos e incluso el personal. Por ello, se aplican estrictas prácticas de control de calidad y mantienen de entornos de producción estériles.

20 Anexo XII: plan de espacios

Ver documento específico con descripción de áreas operativas, unidades funcionales y locales.

21 Anexo XIII: demanda

En las reuniones mantenidas con los diferentes proponentes en el proceso de vinculación del socio estratégico, se han actualizado datos de demanda del mercado de vacunas en Colombia.

Como resumen, los puntos a tener en cuenta, que pueden impactar en el diseño y desarrollo del nuevo Centro de producción de vacunas BogotáBio son:

La responsabilidad de la adquisición de los biológicos es de la Nación (MinSalud).

Existe una clara disminución de dosis de vacunas COVID-19 en el año 2022 que alcanza el valor del 33.01%

- **19,62 millones.** Dosis aplicadas 2022
- 59,44 millones. Dosis aplicadas 2021.

(esquemas completos de vacunación 65.41%).

Las dosis aplicadas del PAI en el año 2021/2022 (preliminares) arrojan los siguientes datos:

Vacuna	Dosis 2021 (Definitivo)	Dosis 2022 (Preliminar)	% dif estimada	Precio por dosis OPS(\$USD)
Varicela	1,177,957	1,157,407	-1.7%	18.5
Neumococo	1,812,914	1,768,690	-2.4%	11.8
TDaP	333,758	458,062	37.2%	11.2
VPH	180,678	173,844	-3.8%	10.5
HA	597,996	593,375	-0.8%	8.0
Rotavirus	1,145,439	1,097,051	-4.2%	6.5
SRP	1,219,774	1,195,288	-2.0%	3.6
Influenza adulto	2,136,688	3,040,400	42.3%	3.0
Polio	2,873,757	2,795,175	-2.7%	1.9
Influenza pediátrica	1,142,191	1,239,510	8.5%	1.5
Fiebre amarilla	595,339	502,252	-15.6%	1.3
Pentavalente	1,761,621	1,722,186	-2.2%	1.2
Hepatitis B	567,934	544,509	-4.1%	0.6
BCG	576,728	55,616	-90.4%	0.3
DPT	1,131,722	1,103,667	-2.5%	0.2
Total	17,254,496	17,447,032		

Fuente: UT Duran & Osorio – Profit

Solo se prevé incremento de demanda en las vacunas de influenza y la triple vírica, TDaP (tétanos, la difteria y la tos ferina). Sin embargo, la vacuna contra el neumococo a pesar de disminuir su demanda en un 2.4% es la que mayor gasto representa.

Estos datos, nos sirven de referencia, para valorar que el diseño del nuevo centro, estará condicionado por el ajuste de la demanda y el portafolio definitivo de vacunas que el socio estratégico oferte, afectando a los insumos requeridos, así como a la velocidad de producción, número de lotes requeridos y equipamiento.

Los cambios en la demanda, desde la entrega del producto 3 del grupo 2, el 03 de marzo de 2023, que han sido solicitados son:

Escenarios	COVID	Influenza	Neumococo	Total demanda	Total millones de dosis
Datos proceso de vinculación Producto 3: Escenario 1	13,842,216	4,883,056	2,298,923	21,024,195	21.1
Según datos Adenda 1	19,438,731	3,278,879	1,812,914	24,530,524	24.6
Demanda MSPS (con 5% pérdidas)	3,000,000	5,416,960	1,749,829	10,166,789	10.2
Demanda Covid igual a demandad de influenza AD.: Escenario 2	4,190,364	5,416,960	1,749,829	11,357,153	11.4

22 Anexo XIV: Descripción de puestos y requerimientos

De forma general, serán requerimientos comunes para los puestos de responsabilidad los siguientes:

- Dominio de los idiomas inglés y español, hablado y escrito.
- Aplicar políticas de seguridad de la información y confidencialidad en relación a la información a la que se tiene acceso.
- En función de la localización final de la planta de vacunas, puede ser un requisito valorable la disponibilidad de carnet de conducir y de vehículo propio.

A continuación se muestran los perfiles requeridos para los diferentes puestos de trabajo en el centro BogotáBio (la numeración previa a cada puesto refiere a su localización en el organigrama a ilustración 5 de este texto).

1. Director General o Gerente de la Planta	
<p>Su función será garantizar el rendimiento financiero y empresarial general, incluidos los costos, el suministro, la calidad y la gestión de recursos (personal, equipos, instalaciones). Es el máximo responsable del funcionamiento y resultados de la instalación.</p>	
Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Responsable de la planta de fabricación y suministro de vacunas en Colombia. Garantizará el cumplimiento de la producción requerida de acuerdo con la demanda contratada, los requisitos de plazos de entrega y el presupuesto. • Miembro clave del equipo directivo de BogotáBio, responsable de la estrecha asociación y colaboración entre pares, para alcanzar los objetivos a nivel local y global. • Líder empresarial responsable de la alineación y la consecución de metas y objetivos a nivel funcional, local, regional y global. • Proporcionar liderazgo y representación para la expansión de la fabricación local, promoción de iniciativas corporativas y otros proyectos. • Contribuir a la estrategia de producción corporativa y a las medidas de continuidad empresarial. • Diseñar, en colaboración con el Director Técnico, un modelo operativo para las operaciones de producción que satisfaga los requisitos de la demanda, e impulse la optimización de recursos y costos. • Responsable de validar un programa sostenible de formación en producción para técnicos y responsables de la planta. • Validación de la propuesta de actividades de mejora continua de la calidad, utilizando 	<ul style="list-style-type: none"> • Licenciatura en Ingeniería biológica o Ingeniería de Sistemas Biológicos, Ciencias de la Vida o disciplina relacionada. • A menos 15 años de experiencia en la industria biofarmacéutica en puestos de mayor liderazgo y responsabilidad en la producción de productos biológicos o terapias celulares y génicas. • Experiencia en gestión de liderazgo de departamentos y equipos multifuncionales, en un entorno matricial complejo, tanto a nivel local como global. • Idiomas: español e inglés fluido, hablado y escrito. • Conocimiento profundo de los procesos de producción y de las BPM; la experiencia en producción comercial es una ventaja, pero no es obligatoria. • Buen conocimiento de los requisitos reglamentarios CMC (chemistry, manufacturing and control). • Excelentes habilidades de comunicación, interpersonales y de colaboración. • Demostrar fuertes habilidades interpersonales en el trato con todos los niveles de gestión, tener la capacidad de influir en otros miembros del equipo y de la organización

<p>las herramientas necesarias para la conformidad y la mejora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impulso de la aplicación de lean manufacturing y Lean Six Sigma en la organización. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gran capacidad de análisis, organización, resolución de problemas y gestión de proyectos. • Disposición para pensar de forma innovadora y adaptar las mejores prácticas en un entorno en constante evolución. • Experiencia en operaciones biofarmacéuticas. • Pasión por crear organizaciones, procesos, sistemas y personas.
---	---

2. Director de Planta o Director de Operaciones

Su función será dirigir las operaciones de producción, siendo el máximo garante sanitario de la calidad de los productos generados en BogotáBio. Es el profesional responsable del producto en el país donde se solicita el registro sanitario.

Garantiza la conformidad de los lotes realizados y responde de que cada lote de fabricación ha sido objeto de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo referido, por lo menos, a todos los principios activos y de los demás controles que resulten necesarios para garantizar su calidad según los términos de la autorización y registro del medicamento.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Garantizar que todas las actividades de fabricación, análisis, control y distribución cumplen con los descrito en la Autorización de comercialización y las BPM. • Colaborar con el área de producción del Socio Estratégico para garantizar que los paquetes de trabajo se definen de acuerdo con la norma global y cumplen las BPM. • Supervisar los procesos de fabricación BPM en apoyo de la transferencia y las presentaciones reglamentarias. • Velar por el cumplimiento de las cGMP y de la calidad del producto mediante el control sistemático, el análisis y la mejora continua, incluida la producción ajustada. • Líder práctico con un alto nivel de compromiso dentro de la organización, incluidos los compañeros a nivel local y global. Responsable de entrenar, orientar, colaborar y apoyar a todos los niveles de actividad, con gran visibilidad y compromiso. • Supervisar la corrección de desviaciones, investigaciones y acciones correctivas/preventivas. • Supervisar el desarrollo y el mantenimiento de los registros maestros 	<ul style="list-style-type: none"> • Licenciatura en biología, bioquímica o disciplina relacionada • Más de 10 años de experiencia en desarrollo de vacunas/fármacos • Formación académica y/o capacitación (training) en alguna de las disciplinas relacionadas con la I+D de fármacos (vacunas) y/o conocimientos/formación en gestión empresarial. • Experiencia general en gestión de proyectos para los Equipos de Programa de Investigación y Desarrollo de Vacunas o fármacos. • Contar con una experiencia de, al menos, cinco años en un laboratorio de producción de fármacos, en actividades de análisis cualitativo de medicamentos, análisis cuantitativo de principios activos, así como en pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos. • Habilidad para liderar a través de la influencia y la colaboración. • Experiencia en análisis de opciones, escenarios y riesgos. • Experiencia exitosa en el desarrollo y racionalización de estrategias científicas y comerciales. • Eficaz en comunicación y habilidades interactivas tanto verbales como escritas

<p>de producción y los procedimientos operativos estándar (SOP).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participar, junto a la Dirección General, en el diseño e implementación de un Modelo operativo para las operaciones de producción, que satisfaga los requisitos de la demanda e impulse la optimización de recursos y costos. En colaboración con el Director Técnico. • Responsable de establecer un programa sostenible de formación en producción para técnicos y responsables de la planta. • Validar los informes de progreso semanales y mensuales. • Colaborar en el desarrollo analítico de procesos y la ciencia y la tecnología de la producción (Manufacturing Science and Technology, MSAT), en la planificación y ejecución de transferencias de nuevos productos y tecnologías de producción. • Gestión y desarrollo del personal bajo su dependencia. • Implementación de actividades de mejora continua de la calidad, utilizando las herramientas necesarias para la conformidad y la mejora. • Gestión activa de los empleados, reflexionando sobre problemas, soluciones y retos, creando así una cultura de mejora continua y contribuyendo a convertirse en una organización que aprende. • Aplicación de lean manufacturing y Lean Six Sigma. 	<p>con personas de diversos orígenes y perspectivas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con colegiación profesional vigente. • Experiencia con "lean manufacturing", procesos por niveles y "lean six sigma". • Idiomas: español e inglés avanzado. <p>Se valorará</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título avanzado (MS, Ph.D., MD) en biología, bioquímica o disciplina relacionada. • Más de 9 años de experiencia en biotecnología con experiencia en desarrollo de vacunas/fármacos con maestría. • Con formación teórico - práctica en las siguientes disciplinas, refrendadas por la autoridad académica universitaria: <ul style="list-style-type: none"> • Física experimental. • Química general e inorgánica. • Química orgánica. • Química analítica. • Bioquímica general y aplicada. • Microbiología. • Tecnología farmacéutica.
---	---

3. Director de Planificación (Chief Operating Officer, COO)

Asume la gestión y administración de los recursos de la planta, ejecutando, de forma coordinada con el Director de Operaciones, las estrategias y procesos relacionados con la producción y logística dentro de la organización, aplicando estrategias que permitan optimizar los recursos y reducir las ineficiencias en el uso de los mismos.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Dirección y supervisión de las áreas de responsabilidad bajo su dependencia (Compras y suministros; Almacén y Logística; Servicios Generales). • Determinación de las necesidades de recursos a adquirir. • Gestión de las labores logísticas de la planta de vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios superiores en economía, derecho, administración de empresa o afines. • Dominio de sistemas y softwares de control y seguimiento de las operaciones en la empresa (SAP, ERP, CRM, BI, etc.). • Al menos 10 años de experiencia como director o responsable de planificación en empresas de producción, valorándose

<ul style="list-style-type: none"> • Gestión de las estrategias de mercado, garantizando que la empresa ejecuta sus procesos de la manera más eficiente posible (toma de decisiones estratégicas). • Desarrollar e implementar estrategias que garanticen las funciones operativas y comerciales de la empresa en las áreas de producción, compra, distribución y cadena de suministro, incluyendo las relaciones con la importación y exportación de materiales y bienes. • Establecimiento de alianzas comerciales que permitan garantizar una buena planificación y administración de los recursos en beneficio de la planta de vacunas. • Asegurar que la planta de vacunas cuenta con los recursos internos necesarios para cumplir con sus objetivos de producción y resultados. • Vigilancia del rendimiento de la planta de vacunas, incluyendo la supervisión de los procesos diarios, manteniendo al Gerente informado sobre el rendimiento de la planta, además de realizar la evaluación de la efectividad o eficiencia de los procesos; así garantiza que se cumplan los objetivos de gastos y resultados marcados. • Creación de herramientas de medición que analizan la efectividad tanto de los procesos internos como externos • Proporciona informes precisos y oportunos que describen el estado operativo de la empresa. 	<p>en empresas farmacéuticas o laboratorios.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimientos avanzados en finanzas (presupuestos, gestión del flujo de caja) y recursos humanos. • Idiomas: dominio de español e inglés. • Capacidad de medir y evaluar los recursos disponibles en la empresa en función de alcanzar los objetivos propuestos. • Alto nivel de empatía y habilidades comunicativas. • Elevada capacidad de análisis y resolución de conflictos. • Capacidad de liderazgo para motivar a sus equipos a lograr los objetivos planteados.
--	--

A. Director Financiero

Su función es la de garantizar la estabilidad financiera de la planta asegurando los recursos necesarios para la operación, inversión y financiación de actividades y/o proyectos. Se posiciona como staff del Director General o Gerente de la planta.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Reportar al Director General la evolución de los resultados financieros del proyecto. • Gestionar las finanzas de la empresa y liderar la estrategia financiera. • Garantizar que se cuente con el capital necesario para optimizar las posibles inversiones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Título de economía, finanzas o administración, de preferencia con MBA. • Experiencia mínima de 10 años en dirección financiera, en posiciones de gerencia o manager. Valorándose su prestación en empresas del sector farmacéutico o biotecnológico. • Dominio del inglés, hablado y escrito.

<ul style="list-style-type: none"> • Garantizar la sostenibilidad, liquidez y viabilidad de las inversiones y políticas expansivas. • Maximizar las utilidades del proyecto. • Gestión de tesorería. • Control presupuestario. • Atención de las auditorías externas • Redacción de informes financieros, descripción de procedimientos, etc. • Elaboración de reporting mensuales o trimestrales a la empresa matriz y cuantas peticiones tenga la sociedad • Elaboración y presentación de impuestos. • Desarrollar e implementar políticas contables y procesos financieros que optimicen la gestión de la empresa. • Supervisar y controlar la nómina de la empresa. • Evaluar, minimizar y gestionar el riesgo financiero ante las operaciones que realice la compañía. • Supervisar la toma de decisiones comerciales desde el análisis de licitaciones, análisis de márgenes, análisis de precios, etc. • Validar la orden del pago de nóminas y retribuciones al personal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dominio en el manejo de software contable, ERP y herramientas como Excel. • Alto nivel de conocimiento de las normativas y principios contables y fiscales de Colombia. • Con habilidades para el análisis de informes financieros. • Gran capacidad para la comprensión numérica. • Liderazgo tanto dentro de su equipo de trabajo como sobre otros departamentos y personal de la empresa. • Alta capacidad para resolver problemas y ofrecer soluciones oportunas y acertadas. • Pensamiento estratégico para la realización de planes financieros y presupuestos a 3 y 5 años según los objetivos de la empresa. • Comprensión y visión de negocio que le permitan alinear los objetivos de inversión con las metas financieras de la empresa. • Habilidades comunicacionales para expresarse de manera eficaz con audiencias de diversos niveles. • Capacidad para la toma de decisiones, considerando variables macroeconómicas y asumiendo riesgos calculados. • Alto sentido de la integridad y ética en el trabajo, sirviendo de modelo a su equipo de trabajo en el correcto cumplimiento de normativas legales.
---	--

A1. Técnico en Contabilidad

Persona con capacidad de fortalecer el proceso empresarial al organizar la documentación contable y financiera, así como la contabilización de los recursos de operación, inversión y financiación organizacional.

Con dependencia del Director Financiero.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Contribuir, en dependencia de su superior, en la adecuada preparación y presentación de la información contable, cumpliendo con la normatividad y legislación vigente, aplicando las Tecnologías de Información y Comunicación, estándares de calidad, de 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación específica en Economía, Administración, Contabilidad, Finanzas o afines. • Conocimientos: Fiscales, contables, administración de personal, legales, ERP'S y análisis financiero

<p>seguridad, para prestar un servicio adecuado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de la contabilidad: contabilización de clientes y proveedores, tesorería, control del plan de inversiones, contabilización de ingresos, ... • Participación en la elaboración y seguimiento del presupuesto de la sociedad, así como del control presupuestario • Elaboración de las Cuentas Anuales de la sociedad • Preparación del presupuesto de tesorería y su seguimiento. • Recopilar, comprobar y analizar la información financiera generada según las directrices del responsable del área. • Realizar el asiento de los gastos en los que incurre la organización, validando los pedidos y sus correspondientes facturas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Al menos 3 años de experiencia en funciones similares. • Buenas habilidades de comunicación oral y escrita. • Dominio de ofimática y programas de contabilidad.
--	---

A2. Técnico en administración

Es el profesional encargado de los procesos de gestión en las áreas operativas y de talento humano. Su figura está ligada directamente con la parte organizacional de la planta de vacunas, por lo que se trata de una persona multifuncional, capaz de contribuir a sacar el mejor potencial de cada proceso dentro de la organización.

Con dependencia del Director Financiero.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Realizar las gestiones administrativas de la planta según las directrices y supervisión de su superior. • Proporcionar apoyo administrativo en el área laboral, contable, fiscal y otros. • Manejar procesos administrativos, utilizando herramientas de apoyo en la gestión de la información interna y/o externa, de acuerdo a objetivos y requerimientos de la organización. • Administrar los recursos de la organización, utilizando herramientas de apoyo en la toma de decisiones, de acuerdo a requerimientos y objetivos definidos. • Ejecutar procesos de gestión del capital humano, considerando la estructura organizacional y normativa legal vigente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Graduado en administración, economía, derecho o similar. • Habilidad y buen desempeño con el manejo de números. • Profesional proactivo, responsable y con muy buenas habilidades matemáticas, organizacionales y comunicativas. • Manejo del inglés

<ul style="list-style-type: none"> • Controlar los procesos de la cadena de suministros. • Gestión y control de la documentación. • Elaboración de informes y de otra documentación financiera. 	
--	--

B. Responsable de Calidad	
<p>Su función será establecer, mantener y desarrollar el Aseguramiento de la Calidad de los productos generados en la planta, preservando el cumplimiento de las regulaciones nacionales e internacionales dentro del marco normativo, y operando bajo BPM.</p> <p>Deberá establecer y mantener una mentalidad de Calidad en la organización.</p> <p>Se posiciona como staff del Director general o Gerente de la planta.</p>	
Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Colaborar estrechamente con la organización de Calidad del socio estratégico para garantizar que BogotáBio cumpla todas las normas y reglamentos pertinentes en BPM. • Identificación de actividades de mejora continua de la calidad, utilizando las herramientas necesarias para la conformidad y la mejora. • Construir, mantener y desarrollar un equipo de expertos en Calidad (QA y función de liberación). • Garantizar la aplicación y el cumplimiento del sistema de calidad farmacéutica definido a escala mundial. • Representar a la organización de Garantía de Calidad de BogotáBio ante las partes interesadas internas (locales y globales) y externas; incluido el apoyo a la elaboración de normativas locales. • Garantizar una organización de Garantía de Calidad adecuada a los fines de BogotáBio, incluida la mejora continua. • Gestionar eficientemente toda la asignación de recursos de Garantía de Calidad del centro BogotáBio. • Anticipar y equilibrar las necesidades de las múltiples partes interesadas, incluidas las autoridades sanitarias. • Dirigir los equipos de Garantía de Calidad y Lanzamiento de Productos. • Facilitar soluciones conformes a la normativa para cuestiones relacionadas con la calidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Licenciatura o Ingeniería, en una disciplina científica pertinente (Biología, química, farmacia, biotecnología...). Se valorarán positivamente otras cualificaciones (máster, doctorado, MBA). • Mas de 10 años de experiencia significativa en la industria farmacéutica. • Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. • Conocimiento práctico de la normativa pertinente. • Mentalidad orientada a la búsqueda de soluciones. • Capacidad de trabajar en múltiples funciones empresariales para llegar a un consenso. • Experiencia en dirección de equipos/presupuestos. • Experiencia como anfitrión de inspecciones y colaborando con organismos reguladores nacionales o internacionales. • Excelentes habilidades interpersonales. • Excelentes dotes de comunicación (verbal y escrita). • Capacidad para conceptualizar, analizar, planificar y gestionar en un entorno de ritmo rápido. • Capacidad para ser ágil y colaborar eficazmente en un entorno dinámico e interfuncional.

B1. Responsable de laboratorio (científico)

Su principal función es llevar a cabo los análisis de los productos a envasar, siguiendo los protocolos normalizados de trabajo, aplicando las normas de calidad, seguridad y medioambientales establecidas, y valorando los resultados técnicos, de forma que se garantice tanto la calidad y conformidad del producto a envasar como de los diferentes lotes de vacunas ya finalizados.

Se engloba en el área de Calidad de la planta.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Garantizar la adecuación y calidad de las preparaciones (vacunas) a envasar. Validar cada uno de los lotes generados en función de su ámbito de competencia o tipo de laboratorio. Firmar los resultados de laboratorio en relación a las muestras tomadas. Informar al Director Técnico de cualquier incidencia detectada en relación a las muestras de su competencia. Trabajar de forma conjunta con el responsable de Calidad de la planta de vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudios superiores en farmacia, medicina, biología, ciencias de la salud o afines. Mínimo 3 años de experiencia como responsable de laboratorio en el área de competencia (microbiología no infecciosos, microbiología infecciosos, química) en empresa de biotecnología. Imprescindible disponer de suficiencia científica. Conocimientos de herramientas bioinformáticas (Alamut, Seqscape, Coffalyzer, Gene Mapper, etc.) Nivel alto de inglés para el manejo de bibliografía científica.

B2. Técnico de laboratorio

Prestan ayuda y apoyo al trabajo de los científicos. Se engloba en el área de Calidad de la planta.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Gestionar las existencias de material, encargando repuestos cuando se precisen. Organizar y limpiar el laboratorio. Eliminar los residuos de laboratorio. Preparar los equipos y llevar su mantenimiento. Tomar y analizar muestras. Registrar y examinar los resultados de los experimentos. Comunicar los resultados al responsable científico, de palabra o por escrito. Identificar los peligros en el laboratorio y evaluar los riesgos. Preparar materiales de apoyo a la docencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Formación específica como técnico de laboratorio. Capacidad de observación y atención al detalle. Un enfoque exhaustivo y metódico en su trabajo. Ser capaz de registrar con precisión los resultados de pruebas y de redactar informes sobre los resultados. Capacidad de trabajo en equipo; puede trabajar en estrecha colaboración con científicos, tecnólogos, docentes, profesores universitarios y otros técnicos. Tener iniciativa y ser capaz de trabajar sin supervisión. Ser capaz de utilizar una amplia variedad de material de laboratorio.

	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimientos informáticos y de tratamiento de textos. • Capacidad de concentración para realizar tareas de precisión. • Dotes de observación. • Tener capacidad analítica y de detección de errores. • Atención al detalle. • Contar con un carácter metódico para registrar con precisión los resultados de pruebas. • Tener habilidad y motivación para adquirir conocimientos de tipo científico, mostrar una mente inquieta con ganas de aprender. • Mostrar iniciativa y motivación para el desempeño de las tareas y para trabajar de manera independiente, sin supervisión constante.
--	--

C. Jefe de informática

Responsable del funcionamiento continuo de los sistemas de redes y comunicación de la planta de vacunas, incluyendo las infraestructuras de procesamiento de datos: Infraestructuras TI CPD principal y backup; comunicaciones CPD y seguridad perimetral, así como elementos de microinformática y otros vinculados.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Gestionar al personal del servicio (programadores, analistas y especialistas en soporte). • Administrar las políticas y la documentación de los sistemas de información, incluidas las estrategias de respaldo, los materiales de capacitación del usuario, los mapas de red y las políticas de seguridad. • Evaluar la funcionalidad de los sistemas. • Administrar presupuestos de TI. • Diseñar procedimientos de mantenimiento y ponerlos en funcionamiento. • Desarrollar y supervisar el proyecto de consolidación de entornos y centralización de sistemas en el Centro de Procesado de Datos (CPD) de la planta. • Diseñar el BRS (Backup Recovery System) para los servicios críticos y puesta en marcha del CPD de Backup-Respaldo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Titulación superior en telecomunicaciones, ingeniería informática o similar • Con experiencia de al menos 5 años como gerente, director o jefe de informática. • Se valorará experiencia profesional en ámbitos asistenciales o de producción de fármacos o similares. • Se precisará la comprensión del modelo de negocio de la planta, a fin de alinear las tecnologías de la información a la consecución de los objetivos de la empresa. <p>Se requieren las siguientes capacidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manejo de conflictos. • Habilidades de negociación. • Escucha activa. • Habilidades de presentación. • Liderazgo. • Gestión del tiempo. • Resolución de problemas. • Toma de decisiones.

<ul style="list-style-type: none"> • Implantación de una solución de PACS corporativa. • Implementar y administrar procedimientos de seguridad y respaldo. • Consultar a los usuarios para determinar las necesidades y asegurarse de que las instalaciones cumplan con los requisitos del usuario o del proyecto. • Apoyar la integración de los sistemas de información de los equipos de laboratorio y automatización en la aplicación corporativa de la planta de vacunas. • Garantizar la disponibilidad de los sistemas de seguridad informativa necesarios para garantizar la operatividad de las aplicaciones de uso en la planta. • Gestión de licencias • Mantenerse al día con las nuevas tecnologías. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestión del presupuesto.
--	--

C1. Informático (programadores, analistas y especialistas en soporte)

Profesional capaz de aplicar y desarrollar las herramientas adecuadas para el tratamiento automatizado de la información en base a los conocimientos en las áreas tales como: sistemas de información, computación, tecnologías de la información, ingeniería del software, e ingeniería de computadores.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento de equipos informáticos, conectividad y redes de comunicación. • Diseño e implementación de software. • Instalar, documentar y probar actualizaciones de software y hardware. • Evaluar la funcionalidad de los sistemas. • Proporcionar formación, apoyo y asesoramiento a los usuarios. • Realizar la programación de aplicaciones y sistemas. • Analizar aplicaciones y sistemas. • Mantenerse al día con las nuevas tecnologías. 	<p>Tecnólogo en Ingeniería, Informática o carreras afines.</p> <p>Mínimo de 3 años de experiencia en labores similares en sectores industriales.</p> <p>Deberá disponer de formación en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intranet/Internet. • Redes (LAN, WAN, Redes inalámbricas, etc.). • Conectividad e infraestructuras. • Soporte Ofimático Personalizado. • Gestión de servicios. • Gestión de procesos. • Gestión de proyectos. • Gestión de la seguridad. <p>Se requieren como habilidades específicas de su perfil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de observación, análisis, y síntesis.

	<ul style="list-style-type: none"> • Planificación y toma de decisiones • Creatividad. • Capacidad de comunicación. • Capacidad de trabajo sin supervisión. • Alto nivel de implicación y colaboración con su entorno laboral.
--	---

D. Responsable de Seguridad, Salud y Medioambiente

Su función será garantizar que todas las actividades se lleven a cabo de conformidad con las directrices e instrucciones vigentes en materia de buenas prácticas de manufactura, producción, medio ambiente y seguridad, al tiempo que vele por el cumplimiento de las mismas.

Se posiciona como staff del Director general o Gerente de la planta.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Desempeñará un papel clave en la introducción, aplicación y mejora continua de la seguridad técnica, la seguridad laboral y la protección del medio ambiente. • Responsable de la adecuada gestión de los residuos generados en la planta en todas sus fases: recogida, transporte interno, almacenado, neutralización y entrega al gestor autorizado. • Desarrollar medidas y procedimientos proactivos de seguridad y protección del medio ambiente que cumplan la legislación aplicable, las normas de los organismos reguladores y los requisitos internos de BogotáBio en materia de salud, seguridad y medio ambiente (resultados en materia de salud, seguridad y medio ambiente, especialmente en el ámbito de la seguridad de las instalaciones y la salud laboral). • Dar forma a los conocimientos en la materia, por ejemplo, aportando temas de la literatura científica o de otros sectores y adaptándolos para su aplicación en BogotáBio. • La aplicación de diferentes métodos, por ejemplo, HAZOP (PAAG), Zurich HAZOP, análisis de escenarios, FMEA (RCA, LEAN, etc.), evaluaciones de riesgos. • Apoyo especializado al personal en asuntos internos y externos relacionados con cuestiones de Seguridad, Salud y Medio Ambiente, predominantemente relacionados con la seguridad en el 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación profesional con varios años de perfeccionamiento (técnico / maestro artesano o titulación de acceso a la escuela técnica superior, bachillerato) y 7-10 años de experiencia profesional o titulación universitaria (técnica), ingeniería (tecnología de la seguridad, ingeniería mecánica, química, ingeniería de procesos o similar) y/o 5-10 años de experiencia en ciencias naturales. • 2-3 o más años de experiencia en gestión de matrices. • Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. • Coordinar la creación de documentos relacionados con la seguridad (por ejemplo, conceptos, listas de comprobación o evaluaciones de riesgos, así como revisar los análisis de riesgos y los documentos de protección contra explosiones). • Creación y adaptación de plantillas en coordinación con los departamentos especializados • Definir medidas para el funcionamiento seguro de plantas y sistemas bajo su propia responsabilidad. • Disponible como persona de contacto competente para todas las cuestiones de salud y seguridad en el trabajo y protección del medio ambiente, evitando así riesgos para la salud de los trabajadores y garantizando la seguridad jurídica de los responsables.

<p>trabajo, pero también para la protección de la salud, protección del medio ambiente, eliminación de residuos, control de gases, prevención de explosiones, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apoya la coordinación de los empleados internos con funciones de seguridad (representantes de seguridad, primeros intervinientes y asistentes de protección contra incendios). • Lleva a cabo y actualiza la formación específica del puesto de trabajo y el equipo de instrucción relevante para la seguridad. • Apoya las evaluaciones de peligros, los análisis de riesgos y los procedimientos operativos. • Realiza procesos para actividades de alto riesgo, incluido un sistema de permisos de trabajo, gestión de contratistas, gestión de la construcción e inspecciones de seguridad en persona. • Participa en reuniones programadas con regularidad. • Fomenta la adopción de nuevos enfoques y se compromete a ser cada vez más dinámico, ágil y a mejorar su entorno • Ayuda a los empleados a cumplir los requisitos de Seguridad, Salud y Medio Ambiente, como la notificación de accidentes. • Nombrado experto en seguridad laboral. • Mantenimiento del sistema de gestión y supervisión del cumplimiento de los requisitos de protección medioambiental aplicables. • Co-diseño de la estrategia de protección medioambiental y supervisión de los programas activos de protección medioambiental. • Actividades de investigación y supervisión de los indicadores clave de rendimiento (KPI). 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyará el desarrollo, el mantenimiento y la mejora continua de todo tipo de actividades de salud, seguridad y medio ambiente en el marco de las aprobaciones normativas pertinentes, las leyes y las directrices internas de BogotáBio. • Muy buenas aptitudes de comunicación y presentación, combinadas con un trato seguro y capacidad de negociación, así como muy buenas aptitudes de explicación de contenidos, a nivel local y global (Site Penzberg, RDG, Drug Substance Manufacturing Unit). • Orientación al cliente y al servicio con muy buenos conocimientos tanto de gestión de proyectos como de metodologías Lean & Agility.
---	---

D1. Peones de recogida y neutralización de residuos

Responsable de la correcta ejecución de los diferentes trabajos a realizar según el Plan de Gestión de Residuos a elaborar por el Área de Seguridad, Salud y Medioambiente: recogida de residuos peligrosos y traslado de residuos en general al almacén final de los mismos; las reposiciones de envases ligeros, la recogida de papel y cartón, recogida de pilas, lavado de contenedores, identificación de los residuos con sus códigos de barras para el correcto seguimiento de la trazabilidad, ...

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Recogida de los residuos generados en los diferentes puntos de producción de la planta, trasladando los mismos hasta el punto de acopio o neutralización. • Retirar, de forma selectiva y aplicando los protocolos de seguridad establecidos, los diferentes tipos de residuos generados en la planta de vacunas, garantizando que los mismos no son un riesgo para la salud de las personas o el medio ambiente. • Cumplir con las frecuencias de recogida de residuos establecidas en los protocolos de la planta de vacunas. • Realizar el transporte interno de los residuos con estricto cumplimiento de las normas y procedimientos establecidos en función del tipo de residuo: medios de transporte a utilizar, medidas de seguridad a implementar, seguimiento de los circuitos y circulaciones indicadas por el área de Seguridad, Salud y Medioambiente. • Limpieza de derrames de residuos con la adaptación de los protocolos de seguridad laboral y del medioambiente de aplicación. • Mantener libre de residuos las distintas dependencias de la planta. • Aplicar los protocolos de recogida y transporte de residuos con estricto cumplimiento. • Utilizar los medios de transporte y seguridad puestos a disposición el servicio. • Evitar comportamientos que puedan poner en riesgo la seguridad de las personas o generar contaminación o riesgo ambiental. • Realizar el correspondiente tratamiento de neutralización de los residuos con los equipos disponibles para dicho fin y en aplicación de los procedimientos de la planta. • Entrega de los residuos de la planta al gestor externo conforme al procedimiento establecido (envasado, etiquetado, lectura en el sistema de información, ...). 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios básicos finalizados. • Capacidad de aprendizaje y adaptación a un entorno cambiante. • Experiencia mínima de 3 años como peón de recogida de residuos en entornos asistenciales o de bio-industria. • Con calendario de vacunación actualizado. • Buena condición física. • Capacidad de atención. • Resolutivo y capaz de trabajar sin supervisión.

D2. Experto en Vigilancia y Seguridad

Su función es la de liderar el equipo de seguridad puesto a disposición de las instalaciones, protegiendo tanto a los empleados como los activos de la empresa. Para ello, trabajará desde la prevención de delitos hasta el seguimiento de alarmas. Con apoyo de formación intensiva y la tecnología de seguridad moderna.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Estrecha colaboración con el director Técnico de la planta a fin de identificar a indicar cualquier fractura de la seguridad que se pudiera generar. • Principal interlocutor del servicio con el personal del mismo. • Responsable de la activación o alarmas o puesta en marcha de planes de emergencia en ausencia del Director Técnico. • Evaluación de la situación de riesgo de la planta y definición de la infraestructura y medios de control necesarios (por ejemplo, vallas, sistemas de detección, etc.). • Definición de los requerimientos a cumplir por parte de las empresas externas a contratar, valoración de ofertas de servicio y entrevista a proveedores y candidatos para los puestos de seguridad en la planta. • Gestión técnica y operativa de las tareas de seguridad del equipo de trabajo. • Elaboración y actualización de los diferentes planes de seguridad a desarrollar: evacuación, intrusismo, escapes, etc. • Implantación, aplicación y supervisión del cumplimiento de las normas y procesos de seguridad. • Validación del funcionamiento de la tecnología de seguridad (EACS, CCTV, IDS), realización de propuestas de ampliación o renovación de tecnología de seguridad. • Diseño de planes de evacuación y realización de simulacros. • Recopilación/seguimiento de los indicadores clave de rendimiento relacionados con la seguridad. • Puesta en marcha y coordinación de medidas adecuadas para la prevención de riesgos preventivos y reactivos. • Desarrollo de procedimientos especiales: ámbito de los sistemas de gestión de visitantes, seguridad de eventos, protección personal, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preferiblemente, licenciatura en gestión de la seguridad, criminología o similar; alternatively, una combinación equivalente de educación formal y experiencia práctica. • 5 años de experiencia específica en el sector. • Experiencia en requisitos reglamentarios y legales • Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. • Disponibilidad para trabajar ocasionalmente fuera del horario laboral. • Permiso de conducir en vigor. • Alto grado de conciencia y diligencia (documentación, entradas precisas de transacciones en el sistema, orden y limpieza en el puesto de trabajo) • Pronunciadas aptitudes para el trabajo en equipo y la comunicación, iniciativa propia. • Mentalidad orientada a la resolución de problemas, procesos y proyectos. • Resistencia física y mental, así como disposición a participar en formación operativa. • Disponibilidad para participar en cursos de formación avanzada y formación continua/desarrollo profesional. • <i>Licencia de armas en vigor.</i>

E. Jefe de producción

Su función es la supervisión disciplinaria y de línea de los grupos de turno para el envasado y terminación (etiquetado) de vacunas, con el objetivo de garantizar un proceso de producción fiable. También es el punto de contacto para las cuestiones temáticas de los equipos de producción y una interfaz central con otros departamentos.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Gestionar y organizar al personal del área de <i>fill and finish</i>. Identificar las necesidades de capacitación del personal de su área de actividad para garantizar la producción prevista. Proporcionar informes de progreso semanales y mensuales al Director Técnico. Definir paquetes de trabajo para las diferentes áreas de responsabilidad en línea con las directrices BPM. Apoyar el proceso de contratación del equipo de producción local. Dirige, motiva y desarrolla a los subordinados directos asignados de acuerdo con los principios de liderazgo de la empresa (como la realización de entrevistas de trabajo y la toma de decisiones en la materia para las nuevas contrataciones). Define e implementa de forma independiente los objetivos y paquetes de trabajo definidos para el área de responsabilidad asignada, respetando las directrices de BPM vigentes. Implementa operativamente el plan de producción (coordina el flujo de trabajo en el taller, por ejemplo, con planificadores, QA, Ingeniería, SCM y Logística, establece prioridades, asigna equipos de producción). Punto de contacto junto con control de calidad (CC), investigaciones, proyectos de mejora y para implementar cambios en los procesos y discrepancias preventivas de acuerdo con el entorno normativo. Crea un entorno de trabajo que garantice el cumplimiento de las directrices BMP y la seguridad en el trabajo, así como la seguridad local, garantizando que se respeta y se establece plenamente el entorno de trabajo legal. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudios de segundo ciclo finalizados, o estudios superiores, en ramas afines a la producción farmacéutica o experiencia profesional comparable. Más de 10 años de experiencia de supervisión en la producción comercial de principios activos farmacéuticos. Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. Alto grado de conciencia, asertividad y diligencia (documentación, orden y limpieza en el puesto de trabajo). Sentido de la propiedad y honestidad (gestión proactiva de los errores). Hábitos de trabajo constructivos y orientados a la búsqueda de soluciones, flexibilidad. Conocimientos en la materia de limpieza de principios activos y manejo de sistemas de un solo uso. Conocimientos de SAP.

E2. Operario de producción

Su función es la de controlar y rellenar las máquinas del proceso automático de llenado de viales y etiquetado de los mismos.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Garantiza que todos los materiales necesarios para la producción estén disponibles antes de que se necesiten. • Garantiza la realización de los muestreos y la documentación correspondiente según sea necesario. • Controlar, supervisar y alimentar las máquinas constantemente, para que no se queden sin materiales en todo el proceso de fabricación. • Comprobar que el producto cumple con los estándares de calidad exigidos por la empresa. • Monitorizar la calidad del producto fabricado para identificar y descartar productos defectuosos, de acuerdo con las instrucciones. • Comprobar los controles de la máquina de envasado y etiquetado y preparar registros. • Asegurar la cantidad de producto por carga, cumpliendo todas las reglas y controles especificados en la guía de producción ofrecida por la empresa. • Cumplir estrictamente con la formación y la capacitación recibida para el desarrollo de su actividad con seguridad y calidad. • Completa las tareas y la documentación correspondiente según lo exigido por cGMP. • Identifica las desviaciones y ayuda en las investigaciones y en el análisis de la causa raíz. • Trabaja para completar la documentación de calidad (limpieza, cuadernos de bitácora, etc.) de forma precisa y oportuna. • Comunica cualquier incidencia que pueda ocurrir en el área de envasado y etiquetado • Informa de todos los problemas de seguridad, preocupaciones, incidentes y cuasi accidentes a su superior inmediato. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diploma de educación secundaria con al menos 6 meses de experiencia laboral en producción, almacén o logística, o diplomatura o licenciatura en Ciencias de la Vida u otro campo de estudio relevante. • Experiencia laboral previa en un entorno de producción regulado (por ejemplo, BPM - Buenas prácticas de manufactura). • Buena salud y vacunación del PAI al corriente. • Debe ser capaz de levantar hasta 12 kg, agacharse/levantar/mover objetos como parte del trabajo. Capaz de estar de pie hasta 8 horas al día (con los descansos estipulados). • Capacidad para desarrollar tareas de atención y repetitivas. • Se valorará conocimiento normativo GMP. • Persona proactiva, resolutiva y dinámica con conocimiento del trabajo en entornos industriales, preferiblemente en el sector farmacéutico.

F. Jefe de Ingeniería y Mantenimiento

Su función será administrar los activos de la planta, para ello dirigirá el equipo de ingeniería y mantenimiento del centro para garantizar la plena disponibilidad de los equipos e instalaciones para la producción de vacunas a lo largo del ciclo de vida de los equipos.

Se recomienda su incorporación desde el comienzo, a fin de proporcionar apoyo en las fases asociadas al CAPEX: diseño, construcción y cualificación del centro BogotáBio; hasta su funcionamiento plenamente operativo (Fases 1, 2 y 3).

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Responsable general de la gestión del equipamiento y de las instalaciones asociadas, incluyendo la organización y validación de los Planes de Mantenimiento Preventivo, Correctivo, Predictivo y técnico-legal. Responsable de los procesos operativos asociados a las labores de ingeniería. Garantizar la plena disponibilidad de los equipos de acuerdo con las directrices cGMP. Organizar y coordinar al equipo técnicos y especialistas de mantenimiento de la instalación. Control y supervisión del cumplimiento de los contratos de mantenimiento establecidos con entidades externas o servicio técnico oficial. 	<ul style="list-style-type: none"> Licenciatura/ Post Grado con especialización en ingeniería de procesos, ingeniería técnica, ingeniería mecánica o biotecnología. Al menos 7 años de experiencia en ingeniería en la industria farmacéutica. Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. Alto grado de conocimientos técnicos para operaciones básicas de procesos técnicos. Muy buena capacidad de planificación y organización. Capacidad para trabajar sin supervisión y demostrar responsabilidad en el trabajo. Pronunciadas aptitudes para el trabajo en equipo y la comunicación. Pensamiento y actuación analíticos, basados en conceptos. Imprescindible experiencia en BPM. Con experiencia en el diseño de plantas de producción de fármacos, su puesta en marcha y funcionamiento.

F1. Especialista de mantenimiento electromecánico

Cumplimiento del plan anual de mantenimiento preventivo y del plan anual de calibraciones de instrumentos, coordinado las actividades con los departamentos afectados, asumiendo la reparación del equipamiento de la planta de vacunas, así como la primera intervención en aquellos equipos dependientes del Servicio Técnico Oficial.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Realizar los mantenimientos preventivos de las instalaciones (sistemas de agua purificada, agua para inyectables, vapor puro, sistemas HVAC, climatizadoras / enfriadoras) y equipos de Planta Piloto (actividades internas y externas). 	<ul style="list-style-type: none"> Con formación de grado medio o superior en robótica, automatización, electrónica, mecánica o similares o Ingeniería electromecánica. Conocimientos en: sistemas electrónicos, informáticos a nivel usuario en S.O. Windows, Linux, sistemas de

<ul style="list-style-type: none"> • Gestionar y realizar los mantenimientos correctivos que tengan lugar debido a incidencias. • Realizar el seguimiento de parámetros de funcionamiento de las instalaciones de agua purificada y aire comprimido. • Supervisar el trabajo realizado por servicios técnicos externos. • Supervisar el sistema de monitorización y registro de elementos de medición y control de equipos. • Cumplimentar los documentos relacionados con mantenimiento: partes de trabajo, órdenes de trabajo, permisos especiales de trabajo. • Asegurar el cumplimiento de los procedimientos operativos alineados a las normas GMP de la industria farmacéutica, como así también a las auditorías internas y externas. • Planificar y supervisar inspecciones reglamentarias / legales. • Asegurar el cumplimiento de las normas de seguridad y el cumplimiento de las normas y de la legislación vigente. • Gestión de la documentación del servicio. • Mantener la trazabilidad de las actividades realizadas, cumplimentando los correspondientes partes de trabajo: operario, equipo, tipo de intervención, actuaciones realizadas, repuestos, ... • Control del stock de piezas y repuestos almacenados, generación de pedidos. 	<p>comunicación, redes y solución de incidencias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se valorará que disponga de conocimiento de normativa vigente en el ámbito de la seguridad en maquinaria industrial. • Interpretación de planos eléctricos, agua sanitaria, aire comprimido, climatización etc. • Experiencia con equipos de climatización y regulación de presiones para salas blancas. • Conocimiento del entorno GMP. • Experiencia mínima de 3 años en labores similares en laboratorios o fábricas de producción farmacéutica, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sistemas Electrotécnicos y Automatizados. ◦ Automatización y Robótica Industrial. ◦ Mecatrónica Industrial. ◦ Laboratorio de Análisis y Control de Calidad. ◦ Programación de la Producción en Fabricación Mecánica. • Con capacitación en Prevención de Riesgos Profesionales.
---	---

F2. Especialista de mantenimiento de infraestructuras

Su función es la de velar, y aplicar los procedimientos y procesos necesarios para garantizar el estado de conservación y operatividad de las infraestructuras e instalaciones de la planta de vacunas, reduciendo los posibles tiempos de parada que puedan afectar a la disponibilidad prevista para la planta, garantizando que se cumple con las normas de salud y seguridad.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Mantener y reparar maquinaria y equipo industrial de acuerdo con los reglamentos y normas establecidas, siguiendo los protocolos de calidad, de seguridad y de prevención de riesgos laborales y respeto ambiental. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de ingeniería de mantenimiento industrial, ingeniería mecánica, electrónica o ramas similares. • Conocimientos avanzados en instalaciones eléctricas, climatización,

<ul style="list-style-type: none"> • Verificar el funcionamiento de las instalaciones y sistemas automatizados. • Revisar, mantener y reparar los sistemas hidráulicos, neumáticos, mecánicos y electromecánicos, de acuerdo con el funcionamiento y las necesidades operativas de la planta de vacunas, en condiciones de calidad y seguridad. • Interpretar planos e información de esquemas industriales, manejando plataformas y sistemas informáticos propios de los procesos industriales. • Diagnosticar situaciones relacionadas con el funcionamiento de las máquinas, equipos y sistemas industriales, así como también aportar soluciones a las necesidades detectadas. • Aplicar los diferentes planes de mantenimiento de infraestructuras e instalaciones, incluyendo la recogida de información técnica. • Cumplir los lineamientos y normas vigentes de aplicación a instalaciones e infraestructura. • Realización de mantenimiento, preventivo y correctivo, de sistemas eléctricos, mecánicos, hídricos y demás instalaciones industriales para garantizar que cumplen con las normas de salud y de seguridad. • Realizar procedimientos generales de mantenimiento y otras tareas asignadas (pintura, carpintería, etc.). • Gestión de inventarios. • Gestión de stock de su área. 	<p>aire comprimido, maquinaria industrial, automatismos, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experiencia mínima de 3 años en labores similares en laboratorios o fábricas de producción farmacéutica, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mantenimiento Electrónico. ◦ Mecatrónica Industrial. ◦ Mantenimiento de Instalaciones Térmicas y de Fluidos. • Profesional capaz de trabajar de manera autónoma y responsable, mediante la observación de todas las directrices de salud y de seguridad. • Alta capacidad de aprendizaje y adaptación a nuevos requerimientos. • Con capacitación en Prevención de Riesgos Profesionales.
--	--

F3. Ingeniero de automatización para vacunas

Su función será ser el punto de contacto en relación con todos los aspectos de automatización de los equipos de preparación y formulación. Ubicado en la planta se centrará en la producción de vacunas actuales y futuras de las diferentes tecnologías.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Implementación de cambios menores y mayores en los controladores lógicos programables (PLC), de los equipos existentes, dentro del plazo establecido. • Resolución de problemas en el PLC en caso de averías técnicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Licenciatura / ingeniería con posgrado de ingeniería en automatización industrial o equivalente por experiencia. • Conocimiento profundo de los sistemas de control PLC con énfasis en el lenguaje de código necesario.

<ul style="list-style-type: none"> • Asistencia a otros miembros del equipo en cuestiones de automatización. • Llevar a cabo y documentar las investigaciones de la causa raíz en caso de desviaciones de la calidad. • Ayudar a analizar y ejecutar proyectos de mejora de la eficiencia. • Idear y elaborar proyectos de mejora de procesos, como parte de un equipo. • Supervisión de empresas externas en relación con la automatización. • Participar proactivamente en la expansión del departamento. • Revisión y optimización de procesos, diagramas de flujo, listas de alarmas, códigos de programa, etc. con los proveedores de los equipos instalados en la planta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interpretación de esquemas eléctricos y P&ID. • 5 años de experiencia en un puesto similar. • Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. • Organizado, preciso y capaz de trabajar de forma independiente. • Experiencia en un entorno BPM. • Conocimiento de las normas: EN 60204, Directiva de máquinas 2006/42/CE, Directiva de baja tensión, IEC 61512-1, ...
--	---

G. Jefe de Compras y suministros

Su función es la gestión de las compras necesarias para el funcionamiento de la planta de vacunas, así como la ejecución y control de los contratos de servicios y de propiedad existentes.

Con dependencia del Director de Planificación.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Análisis del mercado de proveedores en función de las necesidades de fungibles de la planta de producción, solicitud de ofertas y valoración de las mismas. Validación de pedidos y negociación de precios. • Gestión de posibles devoluciones (logística inversa) y reclamaciones por no cumplimiento de calidad requerida. • Negociación de precios, tiempo y condiciones de entrega con los diferentes proveedores. • Establecimiento de contratos con proveedores locales de servicios públicos (energía, agua, etc.) de acuerdo con las directrices de BogotáBio y en cooperación con los departamentos financiero y legal. • Establecer y supervisar las pólizas de seguros locales de acuerdo con las directrices globales de BogotáBio. • Revisión y control de todos los costos operativos y auxiliares incurridos en relación con la gestión de la propiedad. • Evaluación de la situación local y definición de las mejoras de infraestructura 	<ul style="list-style-type: none"> • Licenciado con formación en economía, empresa o derecho. • Con experiencia o amplio conocimiento demostrable en gestión de servicios hídricos, gestión de la energía, gestión de instituciones gubernamentales o Empresariales. • Mas de cinco años de experiencia específica en el sector. • Idiomas: español e inglés fluido hablado y escrito. • Excelentes conocimientos de paquetes ofimáticos (MS Office). • Habilidades de redacción comercial. • Alto grado de conciencia y diligencia (documentación, entradas precisas de transacciones en el sistema, orden y limpieza, orientación al servicio). • Pronunciadas aptitudes para el trabajo en equipo y la comunicación, iniciativa propia y capacidad de aprendizaje. • Hábitos de trabajo constructivos, flexibilidad, orientación a las soluciones,

<p>necesarias (por ejemplo, vallado, sistemas, etc.) con otras partes interesadas (Seguridad, Facility Management, Equipo de Construcción).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestión de infraestructura y comercial de las propiedades de BogotáBio. Responsable de supervisar y cumplir todos los plazos relacionados con las condiciones existentes, como arrendamientos, ajustes de arrendamiento, opciones y rescisiones. • Apoyo y aplicación de las medidas necesarias para el mantenimiento y las reparaciones cosméticas en el interior y el exterior de las propiedades inmobiliarias en estrecha colaboración con el Jefe de ingeniería y Mantenimiento. • Revisión y control continuos de todos los costos operativos y auxiliares incurridos. • Apoyar al Director en la gestión de medidas de movilidad local y gestión de flota (renovación de contratos de arrendamiento de vehículos, concepto de mantenimiento, gestión de plazas de aparcamiento, evaluación de riesgos, inspecciones técnicas, seguros, instrucciones de trabajo, etc.) de acuerdo con las políticas de BogotáBio y los requisitos locales de conveniencia, marco legal, salud y seguridad en el trabajo, neutralidad de CO₂, eficiencia económica, etc. • Seguimiento continuo, análisis, optimización y estandarización de todos los procesos de gestión de inmuebles bajo aspectos empresariales, digitales y ecológicos (eficiencia energética, electricidad verde, etc.). Apoyo a los departamentos centrales de BogotáBio en cuestiones comerciales, jurídicas y, en caso necesario, técnicas. 	<p>implicación en el trabajo, apreciación de la calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistencia física y mental, así como disposición a participar en formación operativa. • Habilidades de negociación y gestión de relaciones con agentes externos, principalmente proveedores. • Disposición para participar en formación avanzada y formación continua. • Capacidad para trabajar cómodamente con números.
---	--

G1. Técnico de compras y suministros

Su función es la de proporcionar apoyo en su ámbito de actividad al responsable del servicio, gestionando la documentación generada y realizando tareas de tipo administrativo en esta área.

Con dependencia del Jefe de Compras y Suministros.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Supervisión de niveles de existencias y determinar necesidades de compra. • Indagación sobre proveedores potenciales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Grado en Logística, Administración de Empresas o campo relacionado. • Experiencia laboral como asistente de compras, responsable de compras o en un puesto similar.

<ul style="list-style-type: none"> • Realización de seguimiento de pedidos y garantizar entregas puntuales. • Actualizar bases de datos internas con detalles de pedidos (fechas, proveedores, cantidades y descuentos). • Llevar a cabo estudios de mercado para identificar tendencias de precios. • Elaborar análisis de costos. • Mantener registros de facturas y contratos actualizados. • Hacer un seguimiento con proveedores, en caso necesario, para confirmar o cambiar pedidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Buen conocimiento de los procedimientos de la cadena de suministro. • Experiencia práctica con software de adquisiciones (p. ej., Procurify o SpendMap). • Conocimiento avanzado de MS Excel. • Conocimiento sobre investigación de mercados. • Buenas habilidades organizativas.
---	---

H. Jefe de almacén y logística

Responsable de la dirección de las actividades de recepción, almacenaje y distribución de los productos y consumibles que se reciben en la planta de vacunas, realizando la supervisión de todos los aspectos que concierne a la logística y el almacenado con las condiciones de seguridad y calidad establecidas.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Planificación, dirección y coordinación de las actividades de recepción, almacenado, custodia, transporte y abastecimiento. • Realizar la gestión administrativa del almacén de la planta de vacunas. • Dirigir, orientar, evaluar y supervisar constantemente al equipo de trabajo. • Velar por el cumplimiento estricto de las medidas de seguridad que afectan al servicio de almacén y logística. • Asignar las tareas concernientes al almacenaje, de preparación de pedidos y limpieza. • Optimizar la distribución del espacio. • Organizar y supervisar la realización del inventario, así como su actualización. • Realizar el cierre de mes para controlar lo que se recibió durante este lapso de tiempo y lo que se despachó. • Planificar y elaborar estrategias de logística. • Trabajar de forma coordinada con el área de compras y suministros para organizar la provisión de material y evitar roturas de stock. 	<ul style="list-style-type: none"> • Con estudios superiores en áreas relacionadas. Grado en Logística, Gestión de Cadena de Suministro o Administración de Empresas. • Con al menos 3 años de experiencia como jefe de almacén desarrollando funciones similares en entornos asistenciales o de producción de fármacos o productos biosanitarios. • Experiencia práctica con software de gestión de almacén y bases de datos • Capacidad demostrable para implantar iniciativas de mejora de procesos • Sólidos conocimientos de los indicadores de rendimiento claves (KPI) de almacenes • Dotes de liderazgo. • Con elevada capacidad de análisis. • Habilidades tecnológicas. • Aptitud para la planificación. • Conocimientos en habilidades de comunicación y manejo de situaciones conflictivas. • Facilitar el trabajo en equipo y la comunicación entre los profesionales del servicio.

<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la mercancía que entra al almacén y su adecuación al albarán y al pedido realizado. • Verificar el estado de la mercancía que se recibe en el almacén. • Autorizar regularizaciones y devoluciones de la mercancía. • Actuar de enlace con clientes, proveedores y empresas de transporte. • Planificar rotaciones de trabajo, asignar labores correctamente y valorar resultados. • Contratar, seleccionar, orientar, asesorar y motivar a empleados. • Presentar informes y estadísticas periódicamente (informe de estado de ENTRADA/SALIDA, informe de inventario sin movimiento, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Aptitud compatible con el código de conducta de la planta de vacunas. • Alto grado de conciencia y diligencia. • Contar con aptitudes para la planificación. • Saber trabajar bajo presión. • Estar en la capacidad de seguir normas relacionadas con la seguridad y la salud.
--	--

H1. Personal carretillero y mozos de almacén

Se ocupa del funcionamiento y comprobación de todas las operativas logísticas que tienen lugar en el almacén, desde la recepción de mercancías hasta su expedición, incluyendo su traslado a los diferentes puntos de uso dentro de la planta de vacunas.

Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Recibir, almacenar y enviar mercancías desde el almacén hasta los servicios demandantes. • Recibir, almacenar y enviar mercancías de un almacén • Descargar y clasificar las mercancías • Controlar que el producto recibido es conforme con el albarán de entrega que lo acompaña. • Ubicar los productos en sus respectivos lugares dentro del almacén • Comprobar el nivel de stock y realizar aprovisionamientos de mercancías • Preparación de pedidos y suministro a los puntos de destino dentro de la planta de vacunas, conforme a las directrices de aplicación en función del tipo de producto. • Organizar la expedición de pedidos al exterior de la planta de vacunas. • Cargar los camiones a través de los muelles de carga. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos mínimos de bachiller. • Con al menos 3 años de experiencia desarrollando funciones similares en entornos asistenciales o de gestión de fármacos, productos biosanitarios, productos cosméticos o similar. • Formación en seguridad laboral y medioambiental. • Capacidad para trabajar en un entorno dinámico y cambiante. • Conocimientos a nivel usuario de aplicaciones informáticas de gestión de almacenes. • Elevado nivel de atención y orden. • Buena forma física. • Experiencia demostrable en conducción de maquinaria de transporte y carga de almacén. • Conocimientos de inglés leído.

<ul style="list-style-type: none"> • Velar por el cumplimiento de los requerimientos de seguridad y custodia de los materiales y productos bajo su custodia. • Realización de inventarios. • Realización de labores de logística inversa. 	
--	--

I. Responsable de Servicios Generales	
Su función es supervisar, gestionar y organizar la actividad de los servicios generales externalizados en la planta de vacunas (limpieza, ropería, jardines, cáterin/vending).	
Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> • Garantizar que los espacios de trabajo disponen de unas condiciones de limpieza y orden adecuadas para el trabajo a realizar. • Supervisar que la actividad de los servicios generales se realiza conforme a las directrices de seguridad, calidad y medioambiente requeridas para el entorno en el que se desarrollan. • Organizar y coordinar al personal de los servicios generales tercerizados. • Canalizar las solicitudes de servicio generadas por en la planta de vacunas, así como las posibles reclamaciones que se pudieran generar en relación a los Servicios Generales. • Reportar información al área de compras y suministros en relación al alcance y requerimientos que deben cumplir los servicios generales que se deban contratar. • Reportar el informe de valoración y resultados al departamento financiero para la retribución de cada uno de los servicios tercerizados, así como por la posible aplicación de deducciones en función de la calidad o disponibilidad de los mismos. • Validar la formación y capacitación recibida por parte del personal de limpieza contratado. • Supervisa que se dispone del material textil limpio con las condiciones y en las cantidades necesarias, así como que la retirada y entrega de dicho textil reutilizable por parte del servicio de lavandería, se realiza siguiendo las directrices establecidas por la planta de vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formación mínima de Educación Media (Título de bachiller). • Con al menos 3 años de experiencia desarrollando funciones similares en entornos asistenciales o de producción de fármacos o productos biosanitarios. • Dotes de liderazgo. • Aptitud para la planificación. • Conocimientos en habilidades de comunicación y manejo de situaciones conflictivas. • Facilitar el trabajo en equipo y la comunicación entre los profesionales del servicio. • Aptitud compatible con el código de conducta de la planta de vacunas. • Alto grado de conciencia y diligencia. • Resistencia física y mental, así como disposición a participar en formación operativa. • Disponibilidad para participar en cursos de formación avanzada y formación continua/desarrollo profesional. • Conocimiento en gestión de calidad. • Conocimiento sobre prevención de riesgos laborales y salud laboral. • Conocimientos de ofimática a nivel usuario (Word, Excel, ...).

<ul style="list-style-type: none"> Validar que los servicios generales se están desarrollando conforme a lo requerido en el contrato de tercerización, y que se están alcanzando los resultados esperados (limpieza, orden, ornato y aseo, disponibilidad, cuidado medioambiental, ...). Controlar el stock asignado: textil reutilizable limpio, textil de seguridad de un solo uso, productos y enseres de limpieza y aseo, etc. 	
--	--

Personal de apoyo administrativo	
Su función es proporcionar apoyo a los diferentes departamentos de la planta de vacunas en la realización de labores administrativas y de secretaría.	
Tareas	Perfil del puesto
<ul style="list-style-type: none"> Apoyar la realización de las labores administrativas conforme a las directrices de su superior. Cotejo, orden y archivo de documentación, tanto en formato físico como electrónico. Redacción de informes administrativos. Gestión de la agenda de su superior. Organización de reuniones. Responder y pasar llamadas telefónicas. Escribir y distribuir correos electrónicos, cargas, formularios, etc. Realizar pedidos de suministros e investigar nuevos acuerdos con proveedores. 	<ul style="list-style-type: none"> Formación mínima como tecnólogo en administración, finanzas o similar. Dominio de herramientas ofimáticas. Dominio de MS Outlook (e-mail). Destreza para redacción de documentos de determinada dificultad, tanto en español como en inglés. Experiencia mínima de 2 años en funciones similares. Elevado sentido de la responsabilidad y la organización. capacidades comunicativas. ser capaz de organizar su trabajo a través de nuevas herramientas tecnológicas de oficina. Posee capacidades administrativas que le permiten utilizar hojas de cálculo y base de datos. Es una persona honesta y discreta. Capacidad para trabajar de manera independiente o como parte de un equipo. Es una persona detallista y meticulosa. Cuenta con una buena imagen personal. Es capaz de gestionar diferentes tareas al mismo tiempo.

23 Anexo XV: Precios medios (USD por dosis)

El informe realizado por la OMS "Global Vaccine Market Report 2022"⁹⁵, sobre el mercado global de vacunas en el año 2022, incluye un análisis como referencia de los precios medios de las 20 vacunas más utilizadas a nivel mundial, según el mecanismo de adquisición de las mismas para los años 2019-2020. El precio de la vacuna es un precio medio ponderado para UNICEF y Fondo rotatorio OPS.

Tabla 37: Precios medios \$USA por dosis según mecanismo de adquisición; 2019 – 2021

\$ USA x dosis	UNICEF			UNICEF Países con renta media			Fondo rotatorio de OPS			Autoaprovisionamiento países de renta media			Autoaprovisionamiento o países de renta alta		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
BCG (Bacillus Calmette-Guérin (for tuberculosis))	0.13	0.16	0.14	0.14	0.22	0.25	0.22	0.23	0.33	0.25	0.19	0.18	1.03	2.03	1.75
DTaP-HepB-Hib-IPV (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), hepatitis B)							21.12	21.12	21.12	22.44	28.55	27.43	31.35	39.01	35.13
DTaP-Hib-IPV (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, Haemophilus influenzae tipo b (Hib))							14.8	15.84	16.31	17.22	18.59	21.29	20.69	21.9	24.34
DTwP-HepB-Hib (difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B y Haemophilus Influenzae tipo b)	0.88	1.15	0.9	0.8	0.86	0.89	1.09	1.01	1.03	1.26	1.28	1.34	4.92	3.82	4.66
HepB (Hepatitis B)	0.28	0.24	0.29	0.29	0.34	0.42	0.31	0.43	0.43	1.26	1.07	1.24	6.69	11.07	12.28
HPV (Human papillomavirus)	4.51	4.54	4.51	4.85	14.27	14.51	9.45	9.98	9.98	12.71	13.17	20.06	50.06	57.12	81.61
IPV (Inactivated polio)	2.3	2.18	2.13	2.62	2.26	2.17	5.53	4.58	4.53	4.48	3.83	4.25	9.5	7.36	11.86
Measles (Measles monovalent)	0.32	0.32	0.33	0.32	0.32	0.35				0.73	0.6	0.6			
MMR (Measles, mumps, rubella)	2.5	2.26	1.42	1.81	2.48	2.99	3.31	4.43	3.82	3.96	4	5.35	6.93	7.49	7.81
MR (Measles and rubella)	0.66	0.65	0.72	0.66	0.98	0.8	0.91	1.63	1.49	1.12	0.73	0.78			
OPV (Oral polio)	0.14	0.14	0.14	0.16	0.17	0.21	0.16	0.14	0.13	0.21	0.18	0.15	0.27	0.36	0.25
PCV (Pneumococcal conjugate)	2.99	2.95	2.97	11.96	15.18	15.92	13.74	14.22	14.14	18.74	19.61	21	30.15	45.49	43.21
Rabies (Rabia)							13	9.92	10.44	8.07	17.03	8.96	21.14	31.96	36.55
Rota (Rotavirus)	2.04	1.72	1.6	1.77	2.65	2.12	6.5	6.5	6.5	7.28	6.25	12.28	14.55	21	22.48
Flu (Influenza)		3.75	4.35		3.3	5.1	4.05	2.93	3.24	3.87	3.4	3.89	6.28	7.6	8.21
Shingles (Varicella zoster)													100.11	108.23	102
Td (Tetanus, diphtheria (reduced antigen content)	0.12	0.16	0.11	0.12	0.15	0.14	0.1	0.1	0.1	0.27	0.22	0.22	7.05	10.73	7.2
Tdap (Tetanus, diphtheria, acellular pertussis)							12.72	12.94	12.77	21.54	15.13	15.85	14.78	17.33	15.97
Varicella							16.59	15.85	13.81				25.35	35.67	32.8
YF (Fiebre amarilla)	1.15	1.03	1.22	1.03	1.44	1.46	1.48	1.39	1.38	19.1	23.79	20.64	20.05	47.67	44.28
COVID-19			5.75			5.58						10.66			14.66

⁹⁵ World Health Organization. Global vaccine market report 2022. A shared understanding for equitable access to vaccines. 9 Nov 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/global-vaccine-market-report-2022>

Los cambios de precios de 2019 a 2021 para las 20 vacunas más utilizadas, por tipo de adquisición no muestran una tendencia clara. Se observó una mayor variabilidad en los países de ingresos altos que se autoabastecen, donde el cambio medio en la mediana de los precios fue del 35%, oscilando entre el -7% de la OPV y el 121% de la vacuna YF.

En este grupo de autoabastecimiento, los precios medios de las vacunas VPH, RV y PCV aumentaron un 63%, 55% y 43% respectivamente, de 2019 a 2021. En todos los grupos de ingresos y métodos de adquisición, **se produjo un aumento medio del precio del 17% para las vacunas (sin ajustar por inflación) entre los años 2019 y 2021.**

En el documento antes citado se indica que:

"El precio de las vacunas depende de múltiples factores, incluido el tipo de vacuna, el grupo de ingresos del país adquirente, el mecanismo de adquisición y los términos del contrato. Las vacunas son principalmente autoprovistas por los países. Los PRM de autocontratación, muchos de los cuales enfrentan entornos fiscales difíciles, representan el 59 % del volumen (39% para India y China; 20% para otros 71 PRM de autocontratación). Los cambios con respecto a 2019 se deben a las vacunas contra la COVID-19, que son principalmente de adquisición propia, ya que el 90% de todas las dosis en 2021 se destinarán a los países de ingresos medianos y altos de adquisición propia, y solo el 10% de las vacunas contra la COVID-19 a través de mecanismos agrupados.

Los mecanismos de adquisición conjunta de UNICEF y del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS RF) desempeñan un papel importante en la adquisición de vacunas para entornos de bajos ingresos.

Mientras que UNICEF realiza adquisiciones principalmente para países de ingresos bajos y medios-bajos, OPS RF realiza adquisiciones principalmente para países de ingreso mediano alto. Los mecanismos de adquisición de las Naciones Unidas representaron el 15% del volumen y el 7% del valor de las vacunas en 2021. Excluyendo las vacunas contra la COVID-19, los mecanismos de adquisición agrupados representan el 30% del volumen total y el 5% del valor total. Los mecanismos de adquisición conjunta se utilizan principalmente para vacunas pediátricas, especialmente en los LMIC. Veintiséis fabricantes proporcionaron vacunas en al menos un mecanismo de adquisición conjunta en 2021. De estos, cuatro fabricantes proporcionaron la mayor parte del volumen (SII, Pfizer, AstraZeneca, Sinovac Biotech)"

...

"Estas limitaciones de suministro se deben en parte a las tecnologías utilizadas actualmente en la fabricación de vacunas. Las vacunas son productos biológicos complejos y no tener en cuenta suficientemente la complejidad del proceso de ampliación puede provocar retrasos en la disponibilidad. Las vacunas normalmente se fabrican en instalaciones de productos específicos y los cambios de producto son engorrosos y limitan la flexibilidad. Aumentar la capacidad requiere plazos de entrega significativos e inversión financiera. La transferencia de tecnología y los cambios en las tecnologías y procesos de fabricación pueden abordar estas limitaciones, pero son costosos y toman tiempo, mientras que los procesos de control de calidad y revisión regulatoria necesarios para garantizar que los cambios no afecten la calidad del producto final también contribuyen a la complejidad." ...

"El mercado de las vacunas tiene una serie de características que lo hacen muy complejo y, por tanto, menos atractivo. Requiere conocimientos técnicos avanzados y está protegido por derechos de propiedad intelectual.

La expansión de la capacidad implica costos de producción no lineales. La demanda es muy incierta debido a numerosos factores, incluidas las prioridades sanitarias y no sanitarias que compiten entre sí, el espacio fiscal del gobierno y los precios. Se espera que estos últimos se mantengan relativamente bajos debido a una base de compradores consolidada, que está constituida principalmente por gobiernos, mientras que las cuotas de mercado son difíciles de retener debido a que a largo plazo desplazan la competencia de productos superiores. Sin incentivos, las empresas tendrían un interés limitado en invertir en grandes plantas de fabricación. El uso sin precedentes de asociaciones ha mejorado la producción a granel de fabricación, el acceso a adyuvantes patentados y el llenado y acabado del producto final.

Debemos reconocer los esfuerzos que llevaron a los fabricantes a poner a disposición más de 10000 millones de dosis de la vacuna contra la COVID-19 para fines de 2021, al tiempo que reconocemos que se podría haber hecho aún más para satisfacer las necesidades de salud pública mundial más grandes y respaldar cronogramas ambiciosos para la equidad. despliegue de vacunas establecido por los países. Será necesario incorporar esos éxitos y aprendizajes fuera de las circunstancias únicas de una pandemia para abordar varias de las deficiencias que surgen en el ecosistema de vacunas y que se destacan en este informe"...

"En comparación con la autoadquisición, la adquisición agrupada alcanza precios más bajos para 14 de las 18 vacunas más utilizadas en los países de ingresos medios, el precio promedio de las 18 vacunas combinadas es un 42% más bajo, aunque las diferencias varían significativamente para las vacunas individuales. Los países de bajos ingresos son casi exclusivamente de adquisición conjunta, pero el precio promedio combinado de las 12 principales vacunas es un 21 % más bajo que los precios de adquisición conjunta de las mismas vacunas en los países de ingresos medios. La Unión Africana (con el lanzamiento del Fideicomiso Africano para la Adquisición de Vacunas), los pequeños estados insulares en desarrollo, la Asociación de Naciones del Sudeste Asiático, los países de la Unión Económica Euroasiática y la Red de Salud de Europa Sudoriental están explorando nuevas iniciativas en esta área."

La vacuna YF se adquiere principalmente a través de mecanismos mancomunados y ha experimentado aumentos de precios del 22% por parte de UNICEF y del 42% por parte de la adquisición de Fondo rotatorio de la OPS desde 2019, lo que se atribuye a los bajos precios iniciales combinados con la dependencia de unos pocos fabricantes dominantes.

La mediana de los precios indicados en la tabla se ha calculado para todos los productos del mismo antígeno. Los datos utilizados para el cálculo de la mediana son comunicados por los países, pueden contener errores y los países que los comunican son los únicos responsables de su exactitud.

24 Anexo XVI: Análisis Ofertas presentadas en el proceso de vinculación del socio estratégico

Dentro del proceso de vinculación de un socio estratégico para el centro de producción de vacunas BogotáBio, y como acompañamiento a las reuniones mantenidas con los representantes de las dos ofertas que finalmente han sido presentadas, se procedió a la realización de una serie de cuestiones, con el espíritu de adquirir un conocimiento y entendimiento de las propuestas de Sinovac y de Life Factor - Walvax.

El interés de plantear diferentes cuestiones sobre las ofertas, no pretendía crear discusiones adicionales, sino que se plantearon como un proceso de diálogo para una explicación más profunda de los supuestos presentados por ambas compañías en sus ofertas, para conectar las necesidades que BogotáBio tiene en su concepción y lo que quieren y necesitan los posibles socios estratégicos como parte de sus propuestas.

Este corto espacio de tiempo de la fase de negociación, se quiso aprovechar para, mediante las cuestiones planteadas, acercar a cada uno de los posibles socios a las necesidades de BogotáBio: establecer un vínculo de entendimiento, que nos gustaría que, en caso de ser seleccionadas como socios en el proceso, continúe. Cualquiera de los datos expuestos en esta fase de negociación, como se indica en el anexo 6 del proceso de vinculación del socio estratégico, no es vinculante, pero permitirá acercar necesidades tanto en los plazos, costes y RR.HH.

En el caso de Life – Factors /Walvax, tanto la oferta como las presentaciones realizadas para su explicación, no permitieron una comprensión total y más profunda de la misma. La oferta pretendía, desde el punto de vista de Globesalud, establecer un punto de partida para desarrollar un diálogo tecnológico con Atenea, y poder fijar así las necesidades de ambos, de forma de presentar la oferta final del socio iniciando las actividades desde una estructura piloto y proponiendo las cuatro tecnologías posibles en la transferencia tecnológica y de conocimiento. La renuncia de Walvax a continuar con el proceso por la ausencia de interés en ofrecer la transferencia tecnológica del API para su vacuna de Covid-19 basada en ARNm y las limitaciones por el aporte económico, no permitieron seguir con el análisis y obtener conclusiones de la propuesta. La ventaja de esta propuesta es la participación de un socio estratégico colombiano junto a Walvax.

En el caso de la oferta de Sinovac, y como resultado de las diferentes presentaciones de su oferta, así como de la documentación adicional incorporada, se plantearon las siguientes cuestiones:

1. ¿Cuáles son las vacunas concretas que se incluyen en la oferta? Especificar tecnología, variantes de cada una de ellas.

RTA/: Varicela y Hepatitis A son las obligatorias. Son importantes en el programa ampliado de inmunizaciones. Son dos tecnologías diferentes y llegan a la producción completa.

Polio también la incluyen porque la vacuna en particular es muy importante. Se incluye en las vacunas combo y la final puede ser incluida en estos esquemas cuando se unan con Hepatitis B y DTP. No las hace Sinovac pero podría buscarse de otros laboratorios.

Hepatitis A tiene muchos genotipos, pero solo un serotipo. Solo tiene una cepa que es la que se aplica según las recomendaciones de la OMS. Esta es la vacuna que ofrece Sinovac.

Varicela es la cepa OKA. Ya tienen su precalificación y se ganaron la licitación de la OPS. Esperan ser distribuidores el año próximo 2024.

Polio según WHO existen dos tipos de vacuna la IPV (Sabin strain) y la IPV (Salk strain - salvaje). Los países se deben limitar la producción de la cepa Salk y aumentar la producción de Sabin. La tecnología de Sinovac está basada en tecnología de Sabin y viene de tecnología de Intravacc. Su forma es sIPV.

- ¿Existe, según su experiencia y conocimiento, factores que impliquen un cronograma tan extenso? Dificultades de otros países. Lecciones aprendidas.

RTA/: Las experiencias previas de Sinovac se dan en países con tecnología y capacidad local para recibir y desarrollar el proceso. Se logran en 2 o 3 años. El tipo de transferencia tecnológica que se necesita para Colombia, considerando que no hay capacidad previa, es la primera que realiza Sinovac.

Los tiempos incluyen un periodo de 12 meses de licencia y 18 meses de inspección GMP, en cronogramas medianamente solapados.

Los procesos que se requieren en Colombia, desde los diseños, la licitación de la construcción y los tiempos de Invima, dan una extensión temporal muy prolongada hasta la producción

Sinovac ha hecho estudios de capacidad local, visitando fábricas de producción de líneas estériles. Se reunieron con las farmacéuticas más grandes presentes en Colombia. En su momento, Sinovac consideró que eran válidas para atender las necesidades de Sinovac, pues su capacidad disponible solo permitía la producción local y incrementar la producción requerida por Sinovac desabastecía el requerimiento farmacéutico local.

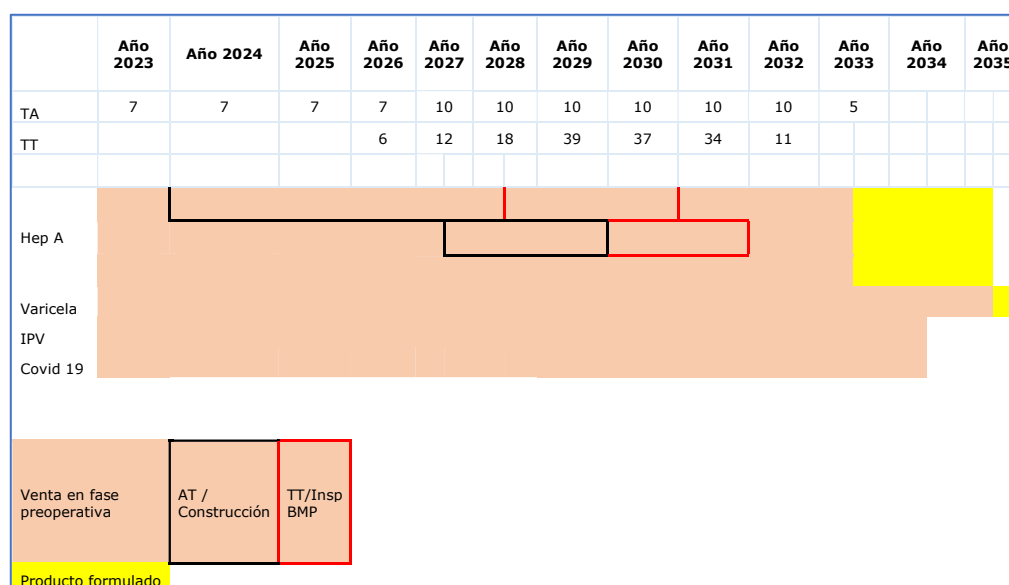
- ¿Sinovac tiene previsto en su oferta la supervisión de la construcción de la planta?

RTA/: Sinovac no hará la interventoría de la construcción de la planta. Esto se aclara en el formato de la oferta de asistencia técnica.

- ¿Tiene interés Sinovac en realizar el proyecto llave en mano de la planta?

RTA/: Será una revisión conjunta como parte de BogotáBio. En el formato de asistencia técnica de la oferta se detallan estos puntos.

- Entendiendo que se incorporan los RR.HH. propuestos según el cronograma presentado:



- 5.1. ¿Cómo se integra en el cronograma propuesto, la incorporación del RRHH colombiano para cada una de las fases? Proceso de integración en la planta física.

RTA/: La planta total va a ser de 100 personas, de esas 10 van a estar asociadas a la producción completa de Varicela, F&F se requieren 10 a 20 personas para producción y de 10 a 20 en procesos de calidad y validación.

En la producción plena, la planta funcionará con personal 100% colombiano.

5.2. En cuanto a la incorporación de RRHH del socio tecnológico para la transferencia tecnológica(TT) y la asistencia técnica (AT), ¿se ha preparado, y justificado, un syllabus y un currículo para cada una de las materias que se tratarán? O ¿cómo se ha calculado el número de personal y tiempo para la TT y AT?

Se entiende que tienen previsto los siguientes tiempos adaptados a la realidad de Colombia basados en experiencias en Latinoamérica, ¿nos los pueden compartir?

- Alcanzar el *Fill and Finish*.
- Estar en condiciones de realizar la formulación.
- Estar en condiciones de producir el API.

Entendiendo su experiencia del TT y AT ¿Cuáles son los indicadores y mediciones previstos para la evaluación de las competencias del RRHH colombiano? ¿Cuándo están previstas según el cronograma?

Si la TT se termina en el año 2033, ¿la previsión de funcionamiento de operación de cada uno de los procesos de la planta está prevista al 100% con personal colombiano?

¿Cómo se realiza la TT de la formulación si esta termina antes del inicio de dicha actividad?

¿Cómo se realiza la TT de la producción API, si esta termina antes del inicio de dicha actividad?

¿Cuánto del personal previsto a incorporarse en la planta de BogotáBio se **comunica** en español?

¿Qué certificado oficial en Colombia se tiene previsto entregar al personal formado para acreditar su capacitación (General, Específico por proceso, ...)?

RTA/: BogotáBio no es una institución de formación. Van a ser químicos farmacéuticos, biólogos y demás, con capacidad cerrada. El personal que va a tener la sociedad va a estar asociado a un manual de contratación principalmente para tecnólogos en producción, químicos farmacéuticos, ingenieros químicos. Esto garantiza una línea base de conocimientos que será complementada por lecturas, reuniones e interacción con el personal de formación en la producción. Después se dará la formación in-situ con los puntos de control que se exponen en los documentos. La formación debe cubrir las especificaciones de los productos, los requerimientos de calidad y de limpieza.

Durante la inspección GMP se verifica que el personal sea capaz para realizar la actividad para la que se contrató. Esto se verifica por la formación profesional, de forma que se tiene que demostrar que se hizo una entrevista, que se cumplió con lo requerido en el manual de contratación y demostrar el entrenamiento mediante los registros. En la norma colombiana ya están descritos los perfiles que pueden atender cada una de las líneas de producción.

El proceso de entrenamiento tiene dos partes importantes: el conocimiento y el proceso de pasar esa examinación y luego la práctica local en producción y validación. Sinovac va a realizar una certificación del personal (Nota: no quedó muy claro), que incluye la revisión médica del personal para poder realizar revisiones visuales del producto final.

Todo el proceso no incluye lo que va a estar asociado a las vacunas de COVID-19. El proceso de manufactura está para F&F y formulación, y producción del bulk.

Mucho trabajo va a estar enfocado en el proceso de validación. Sinovac va a tener un equipo local para hacer el proceso de validación de cada una de las líneas de producción en sus distintas etapas. Esto cubre el equipo mínimo para asegurar el proceso de transferencia.

Básicamente las 39 personas en el pico de actividad van a estar enfocadas en la producción. Recordemos que tenemos 2 productos a **E2E** (end to end = producción de API), lo que va a requerir equipo asociado al vivo atenuado y vacunas inactivadas. También se tendrá la formación para el bulk de varicela, todo en el mismo tiempo. Para cada producto se requiere *quality assurance* y *quality control*. En sus estimaciones piensan que, para las vacunas inactivadas, de las 39, 12 van a estar en bulk, formulación y F&F; otras 6 asociadas a *quality control* y *logistics*; también se va a tener personal de 11 para bulk formulación y F&F; 6 personas de *quality control* y *quality assurance* y *logistics* (Nota: no se dispone de la nota completa sobre la distribución de personal).

6. ¿Cuál son los procesos, procedimientos (entre otros: Drug master File, Certificate of analysis (CoA)) y cronogramas previstos, para la incorporación de los requerimientos de la farmacopea colombiana sobre la farmacopea china?

7. ¿Qué normativa de salas blancas está incluido en su oferta?

RTA/: El proceso estaría previsto para una construcción de la GMP de China. INVIMA adopta el informe 32 de la OMS. El que puede cumplir con las GMP de China puede cumplir con los requerimientos actuales del INVIMA del informe 32 de la OMS.

8. ¿Existe previsión, (cuándo), del trabajo conjunto del Invima para la adaptación de la farmacopea aceptada en Colombia? ¿Han tenido problemas para transferir las certificaciones GMP de China a países de Latinoamérica?

RTA/: Nunca han tenido problemas para transferir el proceso de GMP de China. No hay procesos de fallo y siempre se ha incorporado con facilidad.

9. ¿Cuál es el desglose de grandes áreas de la planta de 14.800m²?

- ¿Está incluido el aparcamiento? En ese caso, cuántas plazas están incluidas.
- ¿Cuántos m² son de almacén?
- ¿Cuáles son los grados previstos de salas blancas?
- ¿Cuántos m² hay previsto de crecimiento en cada una de las fases?
- ¿Esos m² tiene incluido un área de I+D?
- Modelo constructivo previsto. Nivel de inclusión de equipamiento no fijo. Pareto.

RTA/: Ver Layout en la presentación. Nos van a presentar el Layout que se tiene del proyecto. El lote de 24.000 m², el espacio debería tener una construcción de 14.800 m². Están buscando un área mínima de 20.000 a 30.000 m².

El área de producción no va a estar en el mismo sitio. Será una construcción aledaña. Las construcciones serán independientes debido a los requerimientos del INVIMA.

Solo se esperan 3 solicitudes de inspección. El diseño de la planta es global y se hace desde el momento 0. En la construcción habrá momentos en los que se haga al tiempo.

Las líneas inactivadas son modalidad de SUS.

Son 4 áreas para formulación, un área para cada una de las vacunas. Sin embargo, son 2 áreas de F&F una para inactivadas y una para vivas atenuadas.

La planta tendrá una capacidad que va a trabajar a cerca de 15% del total. Quieren asegurarse, desde el inicio, que la regulación se cumple y que no hay riesgos de esterilidad. Independiente de la capacidad que se produzca, la inversión no cambia mucho. Aunque se prevea una planta del 10% de capacidad no se va a tener un 10% del CapEx. Si se hiciera la planta solo para el mercado local no tendría capacidad de producción incluso para atender una nueva pandemia desde F&F. Se tendría que construir de nuevo la planta y es mejor evitar esto.

En la línea de F&F se puede modificar de monodosis a multidoses fácilmente. La capacidad máxima implica ajustes en la modalidad de construcción.

La planta tendrá capacidad de 6,6 millones de dosis para el mercado local. Para llegar a los 60 millones se necesitarán ajustes.

10. Siendo el coste medio del salario previsto el incluido por ellos en los cálculos de la TT, ¿cuál es el salario máximo y cuál es el salario mínimo del RRHH que aporta Sinovac en su propuesta?

RTA/: El salario promedio utilizado por Sinovac es de USD1.500 mensuales más prestaciones, lo cual está en línea con el pago a técnicos del sector farmacéutico y de manufactura.

11. Utilizando un modelo de costes en % sobre los costes de Capex y Opex:

¿Cómo están desglosados los costes, para cada una de las fases en grandes rubros en %?

- Preoperativa: transporte, seguro, aduanas, vacuna, ...
- F&F: viales, producto/s.
- Formulación: insumos, API.
- Producción API: materia prima.

RTA/: Ver el desglose de la presentación.

12. Acorde con los % anteriores, ¿cuáles son los supuestos de los modelos de compra de?:

- Viales: A Sinovac / otros.
- Excipientes: A Sinovac / otros.
- Adyuvantes: A Sinovac / otros
- Materiales de SUS.
- Materiales de empaquetamiento.

RTA/: Sinovac solo haría la venta del bulk para el Fill and Finish o el bulk para formulación. Lo demás debe ser comprado a terceros por BogotáBio. Para esto, se hará como parte de la asistencia técnica un mapeo de los proveedores y las sugerencias de Sinovac.

Ya hay proveedores de viales y de empaques en Colombia, de pronto con precios más baratos que los importados a productores internacionales.

13. ¿Se prevé mantener ese esquema todo el tiempo? Especificar los cambios previstos según las etapas consideradas.

RTA/: BogotáBio será libre de tomar estas decisiones; producir en F&F o formulación porque le queda más barato.

14. Cómo se ha previsto la compra del Equipamiento: modelo de adquisición: solo equipo / equipo + mantenimiento, llave en mano / por servicio / por consumibles, ...
- Equipos de F&F.
 - Equipo de inspección: nivel de automatización prevista.
 - Equipo de empaquetado: compra de material.
 - Formulación.
 - Producción API: número de líneas previstas.: 4 líneas de formulación y 2 de llenado y envasado.
 - % de equipamiento de origen americano / europeo / chino / Otro
15. ¿Cuál es el ciclo de vida previsto?
- Sistemas.
 - Instalaciones.
 - Equipos.
16. ¿Cuál es la garantía prevista en los costes de la infraestructura y del equipo?
17. ¿Cómo se relacionan los mantenimientos requeridos entre el suministrado por los proveedores y los suministrado por Sinovac? (El 55,6% del coste de mantenimiento es para repuestos; el mantenimiento supone un 21,1% de los costes fijos) ¿No existe previsión de mantenimiento preventivo?; ¿Cuántos años de garantía están incluidos para la infraestructura, para las instalaciones, para los equipos o fijos? ¿Cuál es la previsión de penalizaciones por parada de equipos / sistemas previstos?
18. ¿Cómo se ha previsto la gestión de los residuos?
19. ¿Cuál es la estrategia de control? Por ejemplo:
- Cuáles son los riesgos esperados.
 - Atributos de las materias primas, de partida y de acondicionamiento considerados.
 - Procedimientos de prueba analíticos y microbiológicos.
 - Planes de muestreo y especificaciones de liberación y estabilidad.
 - Atributos críticos de calidad, parámetros críticos del proceso y controles en proceso.
 - Criterios y límites de aceptación previstos.
20. Según la demanda que se ofrece en la oferta de Sinovac, ¿Cuál es el grado de utilización tanto de los m² de planta como del RRHH (colombiano + chino) en cada una de las fases? ¿Existe previsión de uso de la planta al 100%?
21. ¿Cómo se hizo el proceso de valoración del licenciamiento? Tenemos que soportarlo muy bien para blindar el proceso de la revisión externa.

RTA/: Es el derecho de uso de un know-how. La capacidad de producir una vacuna, particularmente de varicela y hep-a, pero también la capacidad de llenar y formular otras vacunas.

Para la evaluación del costo de oportunidad, asumen que Sinovac accedería al mercado colombiano con una participación del 15% de la demanda de Hepatitis A, 10% de varicela y 10% de polio. Desde el 2024 al 2042, durante este periodo si Sinovac lo hiciera solo, sería un mercado de alrededor del 15% de esas

vacunas. A través de BogotáBio se va a dar un mercado del 100%, pero se va a ceder una parte de la utilidad a la compañía.

22. ¿La línea de producción celular es desarrollada por Sinovac? ¿Están en el mercado para venta?

RTA/: Es totalmente de Sinovac. No están en el mercado de venta. La tecnología Vero Cell es un “core value” de los productos de Sinovac y en general de la compañía. No la pueden comprar de ningún lado y no pueden simplemente adoptarla de otro desarrollador. Los procesos de GMP para una línea celular adquirida o cambiada puede tardar unos 5 años.

La oferta inicial de Sinovac presenta las siguientes cuestiones:

- Tres vacunas: Covid 19, Varicela e IPV, más una vacuna adicional de polio. (Esta clasificación de prioridades fue aclarada con posterioridad por Sinovac.)
- Las diferentes actividades comparadas entre las tres vacunas:

Covid	IPV	Hepatitis A
Proceso de formulación de la vacuna contra la COVID-19 y su validación.	Proceso de formulación de la vacuna contra la Poliomielitis su validación.	Proceso de formulación de la vacuna contra la Hepatitis-A y su validación.
Técnicas de limpieza, envasado y esterilización de implementos.	Técnicas de limpieza, envasado y esterilización de implementos.	Técnicas de limpieza, envasado y esterilización de implementos.
Técnicas de operación estéril, incluida la formulación estéril, y la conexión y desconexión estéril.	Técnicas de operación estéril, incluida la formulación estéril, y la conexión y desconexión estéril.	Técnicas de operación estéril, incluida la formulación estéril, y la conexión y desconexión estéril.
Técnicas de sistemas de mezcla de un solo uso.	Técnicas de sistemas de mezcla de un solo uso.	Técnicas de sistemas de mezcla de un solo uso.
Tecnologías de detección microbiana y control ambiental.	Tecnologías de detección microbiana y control ambiental.	Tecnologías de detección microbiana y control ambiental.
Tecnologías de formulación del granel final de la vacuna contra la COVID-19.	Tecnologías de formulación del granel final de la vacuna contra la Poliomielitis.	Tecnologías de formulación del granel final de la vacuna contra la Hepatitis-A.
Tecnologías de preparación de adyuvantes de aluminio.	-	-
-	-	Tecnologías de adsorción de aluminio.
Tecnologías de preparación de soluciones.	Tecnologías de preparación de soluciones.	Tecnologías de preparación de soluciones.
Uso de bolsas estériles de un solo uso y técnicas de comprobación de su integridad.	Uso de bolsas estériles de un solo uso y técnicas de comprobación de su integridad.	Uso de bolsas estériles de un solo uso y técnicas de comprobación de su integridad.
Utilización de filtros y técnicas de comprobación de su integridad.	Uso de filtros y técnicas de comprobación de su integridad.	Utilización de filtros y técnicas de comprobación de su integridad.
-	-	Tecnologías de preparación de diluyentes.

Inicialmente solo ofrecen “formulación del granel final” de dos de las cuatro vacunas ofrecidas: Varicela con tecnología de virus atenuado y Hepatitis con tecnología de virus inactivado. En la última reunión mantenida con Sinovac, indicó que su oferta final incluiría “formulación del granel final” para Covid 19, con tecnología de virus inactivado. Desde una perspectiva técnica, las tecnologías ofrecidas por Sinovac son tecnologías muy consolidadas, pero ninguna de última generación con recombinantes o ARNm.

El cronograma inicial presentaba tiempos de desarrollo en cada una de las fases muy extensos y muy alejados del caso base. Si bien las explicaciones se basaron en la adaptación a las necesidades locales de Colombia, en el último cronograma presentado en la fase de negociación se acortaban dichos tiempos. No se entiende desde el punto de vista técnico, que Sinovac, empresa experta en el desarrollo de productos biológicos y entre ellos de vacunas, con fábricas de producción en China y diferentes países del mundo, incluido LATAM, requiera de dos años para el diseño y fase de licitación de la contratación de la planta, así como que no se puedan solapar las diferentes fases, especialmente cuando el número de personal que Sinovac presenta en su oferta alcanza en los periodos de actividad hasta 39 personas.

Hay que señalar que la vacuna de varicela, requiere del proceso de liofilización, lo que implica que la fase de fill and finish y formulación sean únicas para este producto.

No se aclaró en profundidad por parte de Sinovac, las necesidades de una planta de 14,800 m². No quedó explicado de forma clara y concisa, si se prevé el uso de sistemas modulares ni la posibilidad de realizar el proceso llave en mano o con tecnología "box in a box".

Los RRHH no parecen corresponder con los procesos de transferencia tecnología y de conocimiento, así como con la asistencia técnica, ni sus costes tanto durante el proceso, como cuando finalice el mismo. Recomendamos tener más en consideración los estudios del caso base. La última presentación de Sinovac ajusta más los datos, sin embargo, no se entiende la necesidad de utilizar sistemas manuales y el impacto que dichos procesos pueden suponer en los compromisos de BogotáBio con la nación:

Tabla 38: Turnos y demanda esperadas para cada fase / vacuna ofrecida por Sinovac.

Proceso de Producción	Turno	Persona por Turno	Producción 240 días/año (ml. de dosis)	Producción Máx: 300 días/año (ml. de dosis)
Empaque (Línea Manual)	1 turno	9	6.6	7.5
	2 turnos	18	13.2	15
Llenado (Línea Automática – 1 dosis/vial)	1 turno	10	6.6	7.5
	2 turnos	20	13.2	15
Formulación+Llenado (Producto Liofilizado, eg. varicella)	1 turno	16	2.4	3
Formulación (Producto en Sln, eg. Hep-A)	1 turno	10	6.6	7.5
Hep-A bulk final	1 turno	10	1.10	1.55
Varicela bulk final	1 turno	8	3.45	4.45
➤ 1 lote: 50.000 dosis ➤ Presentación: 1 dosis/vial; ➤ Un turno de 8 horas / de 240 días al año				

Fuente: presentación Sinovac 25.04.2023