



INNOVACIÓN EN EL PROCESO PRODUCTIVO DE BIOFÁRMACOS

La dificultad para encontrar nuevos ingredientes farmacéuticos activos (APIs), la competencia de los fabricantes de genéricos y el aumento de la preocupación social por la seguridad de los fármacos son algunas de las principales inquietudes de la industria farmacéutica, que ha llevado a este sector a una importante transformación a lo largo de los últimos años. Junto a la industria biotecnológica, la industria farmacéutica ha centrado sus actividades de investigación en la biomedicina para conseguir competitividad industrial.



Sandra Fernández Gimbert, Biotecnóloga / Ingeniería de Procesos Industriales, Indus Ingeniería y Arquitectura

LA BIOTECNOLOGÍA HA CONSEGUIDO AUMENTAR EL CONOCIMIENTO DE MUCHOS PROCESOS BIOLÓGICOS

contribuyendo al descubrimiento de fármacos. Un mayor conocimiento de las dianas terapéuticas ha permitido desarrollar una biblioteca de compuestos con mayor diversidad y selectividad, aumentando así el número de hits al inicio de un proyecto y reduciendo, por ende, la probabilidad de fracaso. Esto ha permitido a la industria conseguir procesos de obtención de fármacos más seguros, baratos y eficaces.

La biotecnología, además de contribuir al descubrimiento de nuevas moléculas de interés farmacológico, ha implementado en la industria farmacéutica bioprocesos específicos para la obtención de productos biofarmacéuticos o biofármacos. Como su nombre indica, estos productos tienen su origen en una fuente biológica, y destacan por su alto grado de calidad, eficacia y seguridad. Para su caracterización y la determinación de su calidad, se necesita una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos,

además de su proceso de producción y control; de ahí que el proceso de producción se considera crítico para definir las características del producto.

Actualmente los principales productos biofarmacéuticos son las proteínas, que destacan principalmente

por su alta versatilidad, puesto que puede tener diferentes funciones fisiológicas en el cuerpo humano: catalizando reacciones, transportando macromoléculas, o incluso como receptores o agentes de defensa celular.

En el sector biotecnológico, además de la elevada inversión en investigación biomédica para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, se le ha dado importancia al diseño de nuevos microorganismos biofarmacéuticos

conforme al aumento del conocimiento de sus genomas, la diversidad de cepas y vectores plasmídicos, y su bajo coste de mantenimiento; con el fin de mejorar la conversión de sustrato a producto.

Para responder a estos grandes avances en investigación biomédica y biotecnológica, la ingeniería



Los productos biofarmacéuticos han potenciado la necesidad de instalaciones innovadoras y rentables para la industria farmacéutica

farmacéutica tiene el desafío de crear innovadores procesos de producción para utilizar potencialmente todo el nuevo conocimiento científico y mantener la competitividad de los laboratorios farmacéuticos.

El proceso de producción de productos biofarmacéuticos consta de dos fases. Una primera fase de cultivo de una población homogénea de microorganismos o una línea celular establecida que, mediante tecnología de DNA recombinante, se han modificado genéticamente para producir la molécula de interés, que normalmente suele ser una proteína. Y una segunda fase de aislamiento y purificación de la molécula de interés, para su posterior esterilización y preparación del producto final en la forma farmacéutica deseada.

El proceso de producción es muy exigente e implica una amplia gama de técnicas. La exigencia radica en que los productos biofarmacéuticos son, en comparación a los compuestos químicos con actividad farmacológica, compuestos de mayor tamaño, más complejos y variables. Además, la producción en complejos sistemas vivos requiere condiciones muy estrictas para conseguir reproducibilidad.

Para adaptar la planta a los nuevos procesos y necesidades de producción, los laboratorios buscan respuestas en ingenierías especializadas en la actualización y renovación de plantas de procesamiento farmacéutico. Las ingenierías ofrecen un servicio integral asesorando al laboratorio en el desarrollo de diseño de ingeniería, en todas sus fases: conceptual, básico y de detalle. Además de intervenir en estudios de viabilidad,



colaborar en la dirección facultativa, en la puesta en marcha y en los posteriores exámenes de verificación.

Es de valorar la confianza y el trato personalizado de las ingenierías en vista de que cada laboratorio farmacéutico tiene unas necesidades distintas y, por lo tanto, cada proyecto es diferente y se debe innovar en cada uno de ellos. Dichas ingenierías deben combinar el conocimiento farmacéutico con el conocimiento ingenieril, para diseñar de forma racional y flexible las plantas de producción. El diseño debe basarse en un proceso en pocas etapas y con alto potencial de automatización. Además, debe cumplir con las regulaciones actuales cada vez más estrictas que pueden consultarse en las diferentes guías específicas de la EMA sobre diferentes aspectos de producción (caracterización y control de bancos celulares, especificaciones, estabilidad, seguridad viral)

Para la automatización, es indispensable diseñar un control de proceso adecuado que, en muchas ocasiones se basa en la Tecnología Analítica de Procesos (PAT), diseñada a partir de las Normas de Correcta Fabricación. La tecnología PAT describe como diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones puntuales (controles durante el procesamiento) de propiedades críticas de calidad de las materias primas y los productos intermedios con el fin de garantizar la calidad del producto final. Incluye determinaciones químicas,



Las compañías farmacéuticas que invierten en maquinaria y servicios a lo largo de la cadena de valor tienen clara ventaja de competencia de oportunidades

controlar la fabricación a través de mediciones puntuales (controles durante el procesamiento) de propiedades críticas de calidad de las materias primas y los productos intermedios con el fin de garantizar la calidad del producto final. Incluye determinaciones químicas,

físicas, matemáticas y de análisis del riesgo realizadas de una manera integrada.

Además de la importancia de obtener un producto de calidad, también se debe garantizar la seguridad en todo el proceso de producción, adaptando los diseños a los requerimientos que comporta el manejo de agentes biológicos. Las medidas de seguridad se deben adecuar al tipo de trabajo que se realizará y a las vías de exposición.

Finalmente, es importante tener en cuenta que la complejidad de la producción y el control de estos nuevos fármacos elevan su precio de producción, por lo que apostar por la implementación en laboratorios de nuevas tecnologías y equipos nuevos altamente productivos en términos de versatilidad y automatización, es indispensable.

PRODUCCIÓN PRODUCTO BIOFARMACÉUTICO

Para entender la complejidad de proceso es necesario profundizar en la producción: técnicas utilizadas, controles aplicados, y maquinaria necesaria y también en el escalado industrial. El escalado industrial es un proceso crítico a la hora de lanzar un posible fármaco al mercado. Muchos proyectos caen en la etapa de escalado, y en consecuencia no se obtiene el retorno económico esperado durante la fase de desarrollo del medicamento.

El proceso de producción cuenta con dos subprocesos diferenciados, uno, aguas arriba y otro, aguas abajo.

El proceso aguas arriba se basa en la transformación de sustratos en los productos metabólicos deseados.



La industria biofarmacéutica todavía se enfrenta a limitaciones prácticas en términos de rendimiento y escalabilidad

Para conseguir una gran cantidad de producto es esencial escalar el proceso mediante la transferencia del cultivo celular secuencialmente a recipientes cada vez mayores, denominados reactores biológicos (bioreactores). Para un correcto diseño del proceso es imprescindible haber seleccionado antes del escalado el cultivo celular y el medio adecuado, haber determinado los parámetros de crecimiento, seleccionado el tipo de proceso (lote, continuo...), etc. para lograr las condiciones óptimas de crecimiento celular con el fin de obtener una producción eficiente.

Para garantizar la calidad y reproducibilidad del producto final se necesitan controles estrictos que regulen de forma cuidadosa las variables como la temperatura, el pH, la concentración de nutrientes y el nivel de oxígeno, además de pruebas que comprueben la ausencia

de contaminación por bacterias, levaduras u otros microorganismos que no se deseen cultivar. Desviaciones sutiles de estas variables pueden afectar al cultivo, disminuyendo su crecimiento y desarrollo y en consecuencia alterar las proteínas que producen.

El proceso posterior, aguas abajo, se basa en aislar y purificar el producto biológico de interés del cultivo. Esta fase incluye múltiples pasos para capturar la



biomolécula objetivo y eliminar las impurezas relacionadas con el cultivo como por ejemplo otras proteínas que no son de interés, impurezas relacionadas con el proceso como los antiespumantes y las impurezas relacionadas con el producto como podrían ser agregados. Las tres etapas principales son la recuperación inicial (extracción y/o aislamiento), la purificación (eliminación de la mayoría de los contaminantes) y el pulido (eliminación de contaminantes especificados y formas no deseadas de la biomolécula). Las técnicas de filtrado que se utilizan son en función del tamaño de la molécula, su peso molecular y/o su carga eléctrica.

El proceso de recuperación y purificación eficiente es una parte crítica en el proceso de escalado, ya que, además de la necesidad de que el proceso sea robusto y confiable para garantizar la eficacia y seguridad del producto, también debe permitir un escalado fácil y rentable.

La pureza objetivo, el tiempo de procesado, la eficiencia de recuperación y el rendimiento son algunos de los principales parámetros que deben tenerse en cuenta a la hora de escoger las técnicas y diseñar el proceso aguas abajo. En general, muchas veces es necesario utilizar técnicas cromatográficas para conseguir la pureza requerida. Dicha técnica aumenta el coste de la purificación debido al coste del análisis y el tiempo de procesado.

Para conseguir los objetivos de rendimiento al menor tiempo/coste aparecen nuevas tendencias como la inclusión de módulos de un solo uso, la producción en continuo, nuevas tecnologías analíticas de proceso y de calidad por diseño.

En cuanto a la analítica del proceso, además de los controles iniciales del cultivo celular, y de los controles de proceso, los análisis realizados a la proteína purificada para su caracterización exhaustiva permiten obtener resultados excelentes de registro de seguridad de los productos biofarmacéuticos. Para la caracterización del producto y el control de cada lote se utilizan técnicas variadas y complejas, que permiten garantizar su pureza, actividad biológica y estabilidad.

En cuanto al procesado de estos productos biofarmacéuticos de alto valor añadido, elevado coste de producción y lotes de producción pequeños es favorable apostar por tecnologías "single-use". Para el diseño de procesos de un solo uso se utilizan bioreactores de plástico. Es importante estudiar el producto a producir para comprobar la compatibilidad de este con el plástico. Las unidades desechables son compatibles con el modo



continuo, aportan mayor flexibilidad, anulan la posibilidad de contaminación cruzada y permiten un procesado de menor tiempo ya que no se debe realizar ninguna limpieza y la validación del equipo no es necesaria. El modo continuo de producción permite mejorar la productividad, consumir menos materias primas y reducir la huella de carbono

Bibliografía

- Jozala, A. F., Geraldles, D. C., Tundisi, L. L., Feitosa, V. de A., Breyer, C. A., Cardoso, S. L., Mazzola, P. C., de Oliveira-Nascimento, L., Rangel-Yagui, C. de O., Magalhães, P. de O., de Oliveira, M. A., & Pessoa, A. (2016). Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. In *Brazilian Journal of Microbiology* (Vol. 47, pp. 51–63). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007>
- Ruiz, S., Sulleiro, E., Calvo, G. División de Productos Biológicos y Biotecnológicos, A. E. de M. y P. S. (AEMPS). (2011). *Medicamentos biotecnológicos; from dream to reality*. Farmacéuticos de Atención primaria, (Vol. 9, Núm. 3, pp. 85–88) <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacuticos-atencion-primaria-317-articulo-medicamentos-biotecnologicos-from-dream-reality-X217237611012362>
- Alberto, L., Río Álvarez, D., Alberto Del Río Álvarez, L., Madrid. (2015). *Facultad de Farmacia. La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España*.