



LA PERFUSIÓN COMO ESTRATEGIA CLAVE PARA UNA INTENSIFICACIÓN CELULAR INTELIGENTE Y SOSTENIBLE ALINEADO CON LAS DEMANDAS DE LA BIOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA MODERNA

La perfusión no es solo una forma de operar un cultivo, sino una plataforma que permite la intensificación celular en bioprocesos modernos. En estos tiempos de alta demanda, tiempos de producción cortos y costos controlados de productos biofarmacéuticos, la comunidad científica se encuentra frente a la necesidad de desarrollar procesos que permitan su manufactura de manera más eficiente y sostenible.

MULTIFILTRA, SL.

En el ámbito de la biotecnología farmacéutica, un bioproceso se define como un conjunto de operaciones sistematizadas que utilizan organismos vivos, líneas celulares o componentes biológicos, para la producción controlada de moléculas terapéuticas, vacunas, biofármacos o excipientes de origen biológico.

Cada bioproceso se estructura en dos etapas principales:

Upstream, que comprende la selección y mejora del sistema biológico productor, el diseño del medio de cultivo y las condiciones operativas, así como el crecimiento celular y la producción del metabolito o proteína de interés en biorreactores.

Downstream, que involucra la recuperación, purificación y formulación del producto, garantizando su calidad, seguridad y eficacia, de acuerdo con los estándares

farmacéuticos internacionales.

La optimización de un bioproceso implica múltiples factores y requiere un enfoque integral que combine principios de biología, ingeniería de procesos y regulación farmacéutica.

Para garantizar la competitividad económica de un bioproceso, es fundamental optimizar condiciones que favorezcan altas densidades celulares, evitando tanto la inhibición por sustrato como la provocada por la acumulación del producto.

Optimizar eficazmente permite no solo aumentar la productividad del proceso, sino también asegurar la calidad, seguridad y viabilidad económica del producto final.

La intensificación de procesos, incluidos los procesos intensificados de alimentación por lotes y perfusión, ofrecen muchas opciones para preparar el futuro de sus

Comparación entre un cultivo standard y uno intensificado.

Parámetro	Cultivo convencional	Cultivo intensificado
Densidad celular	~5–10 x10 ⁶ cells/mL	>50 x10 ⁶ cells/mL
Productividad	Moderada	Alta
Tiempo de producción	Más largo	Más corto
Volumen requerido	Mayor	Menor
Complejidad del sistema	Baja-media	Alta

estrategias de fabricación, reducir costes y aumentar la flexibilidad de las instalaciones.

La implementación de modos avanzados de operación, como feed-batch, perfusión o cultivo continuo, favorece una mayor sustentabilidad al optimizar la densidad celular y la productividad del proceso de cultivo.

La intensificación celular en bioprocesos es una estrategia para aumentar la densidad celular en cultivos, con el objetivo de mejorar la productividad del proceso, es decir, obtener más producto (proteínas, vectores virales, etc.) en menos tiempo o en menor volumen.

Los objetivos principales de la intensificación celular consisten en aumentar la productividad volumétrica (g/L/día), lo que permite reducir el tamaño del biorreactor necesario para una misma cantidad de producto. Esto permite acelerar los tiempos de producción, dado que se obtiene una mayor cantidad de células desde el comienzo.

La optimización de la etapa de upstream representa un paso fundamental para garantizar altos rendimientos, calidad consistente y viabilidad económica en la producción biotecnológica, especialmente en la fabricación de productos farmacéuticos, lo que constituye una ventaja clave para los fabricantes de biofármacos.

¿Cómo se logra la intensificación celular en procesos upstream?

- Mejorando el medio y condiciones de cultivo, esto incluiría el uso de medios enriquecidos y libres de suero, tener un control de pH, DO, temperatura, CO₂ más fino y utilizar aditivos como anti-espumantes, protectores celulares, etc.

- Optimización del biorreactor a partir de acciones como mejorar la mezcla y transferencia de oxígeno, disminuir el shear stress* y/o utilizar un diseño específico de biorreactores de un solo uso.

- Utilizando procesos de perfusión, estas tecnologías permiten retener células en el biorreactor mientras se eliminan productos de desecho y se agregan nutrientes frescos.

- Procesos "N-1 perfusión", una estrategia de intensificación donde el paso anterior al cultivo principal (N-1) se

realiza en perfusión, logrando una densidad celular altísima que luego se transfiere al biorreactor N permitiendo que el biorreactor de producción arranque con una densidad celular muy alta, es decir con una mayor productividad desde el inicio.

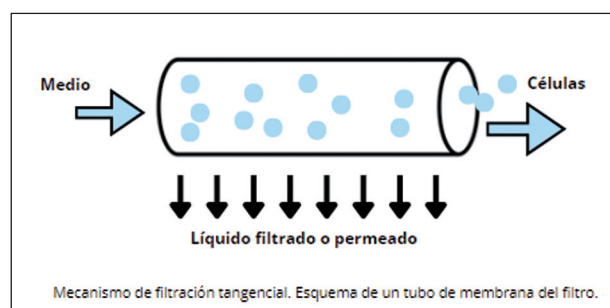
**El shear stress es la fuerza por unidad de área ejercida por un fluido en movimiento sobre una superficie o partícula (como una célula) en dirección tangencial al flujo.)*

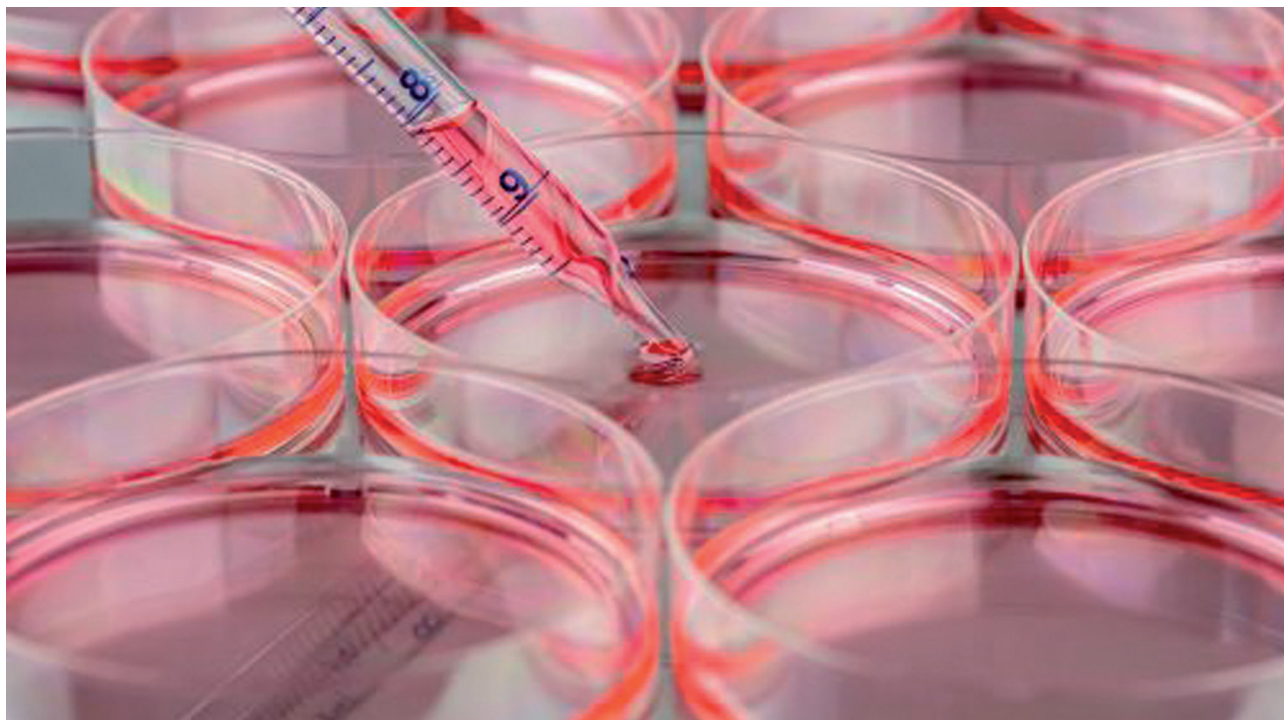
¿Qué es la perfusión?

La perfusión es una técnica de cultivo celular y bacteriano que mantiene un flujo continuo de medio fresco y elimina los desechos en un biorreactor, permitiendo así alcanzar altas densidades celulares, mantener la viabilidad celular a largo plazo y lograr una producción más constante y eficiente de productos biológicos, como proteínas y anticuerpos.

¿En qué consiste la perfusión en un cultivo celular?

Dentro de esta estrategia de avanzada de cultivo celular, las células permanecen dentro del biorreactor dado que retenidas mediante dispositivos de separación celular generalmente filtros de fibra por el método de filtración Tangencial (TFF). Utilizando este método se logra una alta densidad celular y se mantiene un entorno nutricional óptimo gracias a la renovación continua del medio.





Dado que, en este filtro la dirección del flujo es paralela a la superficie del medio filtrante, la velocidad del medio que ingresa impulsa a las células hacia la salida. Mientras que el medio líquido (filtrado) sale en forma perpendicular a través de la membrana del filtro debido a la presión del fluido obteniéndose un flujo del filtrado que sale del filtro tangencial. El filtrado se recoge por conductos diferentes a las células, las cuales van acompañadas por una fracción de medio de cultivo agotado.

¿Cuándo determinar el uso de la técnica de perfusión?

- Si la naturaleza del producto es inestable, entonces se convierte en un beneficio claro por la recolección continua o si por ejemplo es un producto de alto valor, la perfusión puede justificar el costo debido a su mayor productividad.

- Si es necesaria una alta productividad volumétrica (g/L/día) y el biorreactor es pequeño. (Ideal en campañas clínicas o producción temprana con limitaciones de volumen).

- Si el producto consta de un crecimiento celular controlado cuyas células presenten un buen comportamiento a largo plazo (por ejemplo, líneas CHO estables).

- Si se requiere cierta flexibilidad en la producción, es decir donde se necesita cambiar rápidamente de producto o si se requiere un bioprocesamiento continuo.

Dentro de las ventajas que presenta este sistema, se puede mencionar que permite densidades celulares

Este sistema permite densidades celulares mucho mayores que en otros modos de cultivo.

mucho mayores que en otros modos de cultivo. Así mismo, mayor productividad volumétrica (más producto por volumen y tiempo).

Mejora la estabilidad del ambiente celular, lo que puede favorecer la calidad del producto. También se produce la reducción de inhibición por productos metabólicos, como lactato o amonio.

Esto lo convierte en un método ideal para el cultivo de productos biológicos complejos, como anticuerpos monoclonales, vacunas o proteínas recombinantes.

Podemos determinar entonces que la perfusión se convierte en una herramienta clave de intensificación, incluso si el paso de producción se hace por lote o lote alimentado.

Apostar por técnicas de intensificación celular no es solo una mejora tecnológica: es una decisión estratégica que permite a las empresas biofarmacéuticas producir más, en menos tiempo y con mayor rentabilidad. Quienes adopten esta innovación hoy, muy probablemente liderarán el mercado del mañana.