



PRODUCCIÓN EN CONTINUO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Más allá de la máxima en ingeniería química de “Continuo para gran escala y estabilidad, y Discontinuo para pequeña escala y flexibilidad”, las operaciones en continuo, hoy en día aún poco frecuentes en el sector farmacéutico, presentan numerosas oportunidades.



ALBERT CANET,
Project Engineer en Klinea BioPharmaceutical Engineering.



JORDI GIBERT,
Head of Biotechnology Unit en Klinea BioPharmaceutical Engineering.

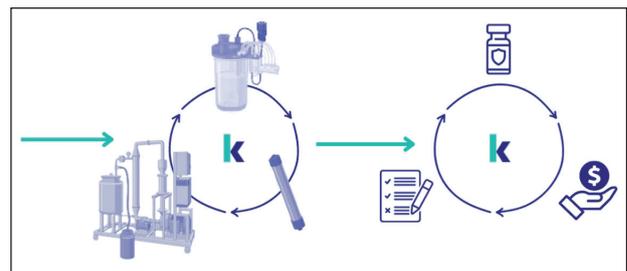


XAVIER GARCÍA-ORTEGA,
Project Leader en la UAB.

La industria de los fármacos biológicos ha crecido los últimos años hasta los 380 billones americanos de dólares, cifra que se estima para este año 2023, y se prevé que alcance más de 550 billones en 2028 ⁽¹⁾. De estas cifras, la parte que corresponde a fármacos biológicos manufacturados en procesos en continuo representarán solo 150 millones en 2023, lo cual supone únicamente el 0,04 % ⁽²⁾. Esta tendencia es general en el sector farmacéutico que, con una estimación de unos 1200 billones en 2023 ⁽³⁾, la producción en continuo representará solo 1360 millones en 2023, por lo tanto, de nuevo un rango alrededor del 0,1% ⁽⁴⁾.

Así pues, el sector de los fármacos biológicos – y por extensión el farmacéutico – es un sector productivo claramente basado en operaciones en discontinuo. Esto dista de otras industrias, en especial la petroquímica, donde las operaciones en continuo son la tendencia mayoritaria, minimizando los costes de paradas y arranques asociados a las operaciones discontinuas, así como también reduciendo su huella ecológica; esto se traduce en una reducción muy significativa del coste del producto final.

El sector farmacéutico se considera uno de los más conservadores, principalmente debido a su amplia y estricta regulación (desde los ensayos clínicos del producto a las validaciones de las instalaciones), así como a los largos, costosos y demandantes procesos de investigación y desarrollo de nuevos productos. Esto fomenta que las compañías farmacéuticas trabajen e inviertan sus recursos en hacer llegar sus



productos lo más rápidamente posible al mercado y no en optimizar los procesos de manufactura, como son las operaciones en continuo.

Algunos fármacos biológicos, como las terapias personalizadas, requieren producciones extremadamente pequeñas en discontinuo y flexibles; en estos casos las operaciones en continuo no tienen aplicación. En cambio, otros fármacos biológicos, como los productos alogénicos, proteínas terapéuticas (anticuerpos monoclonales, entre otras) y vacunas suelen llegar a tener producciones a gran escala. No obstante, y pese a que estos serían candidatos para transformar sus operaciones de manufactura a continuo, mayoritariamente sus producciones son actualmente en discontinuo.

Existen varias ventajas potenciales de la producción en continuo versus en discontinuo. La eficiencia es una potencial ventaja, no solo por la reducción de tiempos muertos de cambio de lote, sino por operar de forma constante en los parámetros y condiciones óptimas. Esto facilita productividades mayores, tal como confirman varios estudios, con factores superiores a 3 veces ^(5,6). Específicamente en el terreno económico, la inversión inicial de procesos en continuo suele ser más elevada – aunque es discutible –, pero lo que destaca principalmente es la reducción de los costes operativos, tal como indican varios

estudios publicados ^(6, 7, 8, 9, 10). Todo esto se traduce a una reducción de hasta el 30% en el coste del producto ⁽⁵⁾.

La operativa en continuo potencialmente también puede aumentar la calidad y la consistencia del producto, debido al control y monitorización constante que requiere esta operativa. Otros beneficios potenciales son la disminución de la huella ecológica y capacidad de respuesta ante la demanda del mercado debido a la mayor capacidad productiva de las operativas en continuo.

Un limitante a la aplicación de las tecnologías de producción en continuo, es la concatenación de las operaciones de que se compone la producción de fármacos biológicos. Esto es especialmente relevante en el downstream, donde los distintos pasos de purificación utilizan una fracción del anterior y resulta difícil concatenar todas las operaciones teniendo en cuenta que muchas de ellas requieren de controles analíticos intermedios (conocidos habitualmente como IPCs, *In-Process Controls*) algunos de los cuales no se pueden realizar aun de forma continua o su aplicación resulta compleja, por lo que el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis en línea tiene un papel fundamental (conocidas habitualmente como PAT, *Process Analytical Technology*).

Por lo referente al upstream, la aplicación de procesos en continuo está relativamente bien establecida, con el uso principalmente de tecnologías de membranas y/o sistemas de perfusión, que permiten la alimentación de medio fresco y la salida de medio del biorreactor continuadamente, con separación de la biomasa. No ocurre lo mismo en el downstream, donde pese a que algunas operaciones como la centrifugación en continuo está bien establecida, otras como la cromatografía está menos implantada – de hecho, la cromatografía en continuo se basa en la integración de distintas unidades cromatográficas discontinuas, emulando así una “continuidad” –. La liofilización, que es el método de preservación más establecido para los fármacos biológicos, por los beneficios en estabilidad que conlleva, es una tecnología que actualmente solo se puede operar en forma discontinua, siendo un claro hándicap para la implantación de sistemas de producción en continuo.

A pesar de los beneficios de la producción en continuo y de que existe tecnología establecida para, como mínimo, buena parte de las operaciones, su aplicación es todavía poco frecuente en la obtención de fármacos – no solo fármacos biológicos. Es un ejemplo el reducido número de fármacos, con parte de su producción en continuo, aprobados por la FDA – 5 moléculas pequeñas entre 2015 - 2017 ⁽⁶⁾.

No obstante, su potencial es bien conocido por parte del sector; un estudio publicado en 2020 indicaba que alrededor del 40% de los profesionales en la industria biofarmacéutica se planteaba el uso de operaciones en continuo ⁽¹¹⁾. Además, se espera que en 2027 el mercado de los fármacos obtenidos por procesos en continuo se sitúe en 2.28 billones americanos de dólares ⁽⁴⁾, y en concreto el de fármacos biológicos en 349 millones ⁽²⁾.

La transformación de los procesos de manufactura de fármacos biológicos, desde las operaciones de upstream hasta la formulación, muestra un gran potencial en los próximos años. Buena parte de la tecnología, la ingeniería y el marco regulatorio está establecido, aunque queda terreno todavía por recorrer. Recientemente, la publicación de la guía ICH Q13 por parte de la EMA, ha establecido consideraciones científicas y regulatorias para el desarrollo, la implementación, la operativa y la gestión del ciclo de vida de la producción de fármacos en continuo ⁽¹²⁾.

En Klinea contamos con varios expertos en bioprocesos y biotecnología, y nuestros proyectos completados con éxito en este campo nos avalan. Si estás interesado/a en conocer más sobre la Producción en Continuo de Fármacos Biológicos y cómo podemos ayudarte, contáctanos: klinea@klinea.eu.

Bibliografía

1. Global Biopharmaceutical Market (2023-2028) by Product Type, Therapeutic Application, and Geography, Competitive Analysis, Impact of Covid-19 with Anfoss Analysis, Research and Markets, January 2023
2. Continuous Bioprocessing Market by Product (Filtration, Chromatography, Centrifuges, Consumables), Application (Commercial (Vaccines, Monoclonal Antibodies), R&D), End User (Pharmaceuticals, Biotechnology, CROs), and Geography - Forecast to 2028, Research and Markets, June 2021
3. Pharmaceutical Drugs Global Market Report 2023, Research and Markets, April 2023
4. Continuous Manufacturing Market in Pharmaceuticals & Biopharmaceuticals Size, Share & Trends Analysis Report by Therapeutics Type, by Application, by Formulation, by Mode, by Scale, by Product, and Segment Forecast, 2021-2027, Market Analysis Report
5. Continuous biomanufacturing – where are we now ?, Hannah Balfour, European Pharmaceutical Review, 28 October 2021
6. Developments and opportunities in continuous biopharmaceutical manufacturing, Ohnmar Khanal *et al.*, MABS, 2021
7. A Comparative Investment Analysis of Batch Versus Continuous Pharmaceutical Manufacturing Technologies, Clifford V. Rossi, Journal of Pharmaceutical Innovation, 2022
8. Continuous manufacturing versus batch manufacturing: benefits, opportunities and challenges for manufacturers and regulators, Sia Chong Hock *et al.*, Genetics and Biosimilars Initiative Journal, 2021
9. The Future of Industrial Bioprocessing: Batch or Continuous ?, Matthew S. Croughan *et al.*, Biotechnology and Bioengineering, 2015
10. The business impact of an integrated continuous biomanufacturing platform for recombinant protein production, Jason Walthe *et al.*, Journal of Biotechnology, 2015
11. Top 15 Trends in Biopharmaceutical Manufacturing 2020, Bioplan Associates, Bioplan Associates, April 2020
12. ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products – Scientific guideline, European Medicines Agency