PLANTAS MULTIPRODUCTO: HOY Y MAÑANA

Uno de los principales fundamentos de diseño de procesos productivos, no solo biofarmacéuticos, sino también para el sector biotecnológico o de química básica, es la concepción de plantas de operación de monoproducto en continuo u operación multiproducto en discontinuo.

JORDI GIBERT, Head of Biotecnology Unit.
JORDI SUMOY, GMP Subject Matter Expert.

Este fundamento define la productividad de las operaciones continuas más elevada que las discontinuas, y empleadas principalmente para productos de gran consumo y poco valor añadido, las *commodities*; este tipo de operación conlleva una reducción de costes operativos – no existen tiempos muertos, ni puestas en marcha, ni procesos de limpieza entre producciones – a diferencia de las operaciones en discontinuo, que por el contrario se emplean para productos de pequeño consumo y alto valor añadido, amortiguando su precio los costes operativos.

El sector biofarmacéutico es indudablemente un sector de producción de productos de pequeño consumo y alto valor añadido – en claro aumento con la tendencia actual de tratamientos médicos más específicos – por lo que en general las plantas productivas en este sector son de operación multiproducto en discontinuo. Es en este sentido, que la industria biofarmacéutica (y en general buena parte de la industria biotecnológica) externaliza parte de su producción a empresas terceras, conocidas habitualmente como CMO (Contract Manufacturing Organization) o bien CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization, si incluyen parte de desarrollo externalizado).

El rol de estas organizaciones no es otro que el de suministrar la tecnología, la capacidad y la versatilidad para la producción externalizada. Es fácil pensar que las pequeñas y medianas empresas son las usuarias principales de servicios externalizados, debido a los elevados costes de inversión en instalaciones productivas, y así se demuestra hasta la crisis económica de 2008, cuando hasta el 88% de la facturación de las organizaciones subcontratas era de pequeñas y medianas empresas[1]; desde entonces, la externalización a CMO se ha seguido extendiendo, no solo para pequeñas y medianas empresas.

Varios factores explican el crecimiento y dependencia de las CMOs por parte del sector biofarmacéutico:

- Altas inversiones: las instalaciones del sector biofarmacéutica requieren inversiones elevadas.
- Minimizar los riesgos de inversión: amortiguar la inversión en plantas productivas durante la fase de pruebas clínicas o hasta que la demanda del producto justifique dicha inversión.
- Falta de capacidad: *start-ups* que no disponen de instalaciones de producción o incluso grandes compañías que sus instalaciones existentes no son suficientes por capacidad para productos nuevos.
- Capacidad técnica: muchas CMOs disponen de experiencia y capacidad técnica en desarrollo de cultivos y bancos/líneas celulares, experiencia en procesos y en escalados; así, las CMOs son organizaciones con gran capacidad de desarrollo, implementación y optimización de procesos productivos juntamente con la trazabilidad de calidad requerida.
- Futuro tecnológico: no todas las plantas productivas existentes están preparadas técnicamente para la nueva era biofarmacéutica con productos más personalizadas como los vectores virales y las terapias celulares. Estos nuevos fármacos y terapias requieren de plataformas innovadoras y versátiles, como equipamiento *single-use*, por ejemplo.
- Marco regulatorio: la elaboración de productos farmacéuticos está regulada por normativas de buenas prácticas de fabricación (GMP) que inciden en el diseño de las instalaciones, procesos y servicios. Las plantas multiproducto se convierten en las instalaciones más críticas en la etapa de diseño desde el punto de vista GMP. En la mayoría de los casos, la nueva instalación, debe diseñarse para el cumplimiento conjunto de las

klinea

BioPharmaceutical Engineering

Experience. Expertise. Excellence.

Engineering smart facility for your products.

- **Proceso BioFarmacéutico**
- **Instalaciones Críticas**
- **Transformación Digital**
- **Sostenibilidad**

- Barcelona
- Madrid

www.klinea.eu klinea@klinea.eu

especificaciones de directrices independientes en función del porfolio de productos establecido, y de los mercados objetivo, con diferentes especificaciones de clasificación, de proceso, de contención y de bioseguridad.

Los números y las previsiones indican el uso actual y creciente de las CMOs; casi un 90% de las empresas biofarmacéuticas tiene externalizada alguna de sus actividades[2]. Todo esto sitúa el mercado de las CMOs y CDMOs en 221.95 mil millones de dólares en 2022 y con una previsión de crecimiento a unos 400 mil millones de dólares en 2030[3].

Pero no todo es crecimiento placentero de rosas para las compañías de servicios subcontratados como las CMOs o CDMOs; existen retos actuales a solventar. Por un lado, la mayoría de CMOs ofrecen capacidades de producción de pequeño volumen; por ejemplo, en 2015 solo 3 compañías ofrecían 6 o más líneas de producción de cultivos celulares mamíferos en biorreactores de 12 m3[4]. Por otro lado, la calidad es el aspecto que más preocupa a las empresas en el momento de externalizar sus actividades, según una encuesta[5]; esta problemática se puede fácilmente minimizar y/o solventar con auditorías frecuentes y una mayor relación de *partnership* compañía contratante – compañía subcontratada.

No obstante, el principal reto que afrontan las plantas multiproducto es el riesgo de contaminación cruzada de los distintos productos. El reto no es menor, pues hay que considerar los distintos procesos en planta, la toxicología de los diferentes productos y adoptar/diseñar acciones para minimizar estos riesgos sin comprometer la eficiencia de los procesos productivos. La importancia de esta problemática ha motivado directivas y recomendaciones para limitar riesgos de contaminación cruzada por parte de la EMA *(ICH Q8, Q9, Q10) y la FDA (21 CFR 600.11)*. Evitar o minimizar este riesgo de contaminación cruzada depende fundamentalmente del diseño de planta y de los procesos productivos que se lleven a cabo. Por lo tanto, es esencial tener en cuenta todos estos conceptos durante la concepción y diseño de la planta y combinarlos con un buen conocimiento de la normativa GMP y el diseño de bioprocesos farmacéuticos. De esta forma se podrá llegar a construir una planta multiproducto acorde a la normativa y que sea viable tanto técnicamente como económicamente.

A nivel de proceso, el uso de equipos *single-use* en plantas multiproducto simplifica y acelera la validación de los procesos (no es necesario validar la limpieza para cada producto) y combinado con un diseño óptimo de los flujos de personal, producto y residuos, permite minimizar al máximo el riesgo de contaminación cruzada.

Así pues, las plantas multiproducto, principalmente CMOs, han ido ganando terreno en el sector biofarmacéutico en los últimos años y parece que seguirán siendo una solución a las altas inversiones y capacidades tecnológicas no solo para *start-ups* sino también para grandes empresas del sector.

Referencias

1. Pharmaceutical Technology, 10-02-2009, Volume 33, Issue 10.

2. Trends in biopharma contract manufacturing 2022, Hannah Balfour, European Pharmaceutical review, 22 August 2022.

3. Pharmaceutical Contract Manufacturing and Research Services Market Size To Hold USD 403 Bn By 2030 , BioSpace, 19 December 2022.

4. The Evolving Biopharma Contract-Manufacturing Market, Andrea Gennari, Pharma Manufacturing, 31 January 2017.

5. Top 10 Medical Contract Manufacturing Organizations: 2018, Pharma IQ, 27 February 2018.

az
BIOVENTURES
CONSULTING

EXPERTISE & EXPERIENCE TO ACCELERATE **BIOTECH START UPS**

01 **REGULATORY & CLINICAL** DEVELOPMENT SERVICES

02 **STRATEGIC PLANNING & BUSINESS** DEVELOPMENT

03 **MARKETING & DIGITAL** PLANNING

04 LOCAL **REPRESENTATION**

05 **FINANCIAL** SERVICES

06 **MARKET** ACCESS

CONTACT US

www.azbioventures.com