



ESTUDIO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA TECNOLOGÍA DE PERFUSIÓN XCELL ATF® PARA LA INTENSIFICACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS EN MSD ANIMAL HEALTH



El número de productos biológicos a nivel mundial sigue creciendo y diversificándose. La aparición de modalidades más complejas, como anticuerpos multiespecíficos, conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC), proteínas de fusión, terapias celulares y génicas, presenta desafíos únicos en el desarrollo y la fabricación de estos productos biológicos. Además, el crecimiento de productos biológicos trae como resultado una mayor demanda de capacidad de fabricación global.

HANS DE HOOG, BAS M. FERNHOUT, MAARTEN VAN DEN BERGH, TEUN KUIJPER, KATARZYNA TYCZKO (all MSD Animal Health, BioTechnology Solutions, Boxmeer, The Netherlands); EARL PINEDA (Repligen, Waltham, Massachusetts, USA). Traducción de BLAS PIÑAR PINEDO, Repligen.

La industria de bioproceso continúa invirtiendo en nuevas tecnologías de fabricación que permitirán la eficiencia y la productividad de sus instalaciones actuales.

Debido a estos impulsos, se ha incrementado la adopción de estrategias de intensificación de procesos, como el cultivo celular intensificado por perfusión. Los beneficios de este enfoque incluyen una mayor densidad de células y productividad volumétrica, fabricación flexible con tecnologías de un solo uso, reducción de coste de los productos y una instalación más pequeña al mismo tiempo que se

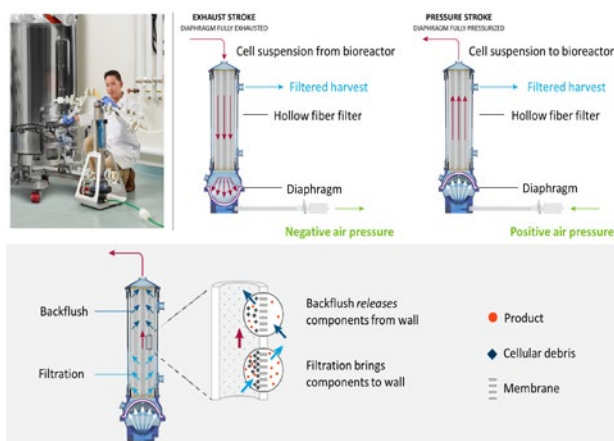
aumenta el rendimiento de forma considerable. La perfusión con flujo tangencial alterno (ATF) se implementó para la intensificación del proceso de productos biológicos en la última década para lograr y mantener densidades de células viables superiores a 100 millones de células/mL durante períodos prolongados.

XCell® ATF comercializa tecnología diferenciada líder para la intensificación de procesos. Se usa activamente en más de quinientas fábricas a nivel mundial para una variedad enorme de tipos de moléculas y en más de cuarenta

procesos comerciales. La intensificación se ha probado en más de veinticinco líneas celulares diferentes, incluidas CHO, HEK-293, SF9, Per.C6, iPSC, hPSC y también es muy eficaz en los nuevos alimentos cultivados.

Cómo funciona

El flujo tangencial alterno (ATF) se logra mediante la acción de una bomba de diafragma que se mueve hacia arriba (carrera de presión) y hacia abajo (carrera de escape). El retrolavado como resultado de ATF limpia el filtro, lo que permite una mayor densidad de células viables y una mayor vida útil del filtro.



Estudios de casos de adopción de la tecnología ATF

En este artículo, destacaremos un estudio realizado en Merck Sharp & Dohme (MSD) que utiliza la tecnología basada en perfusión XCell ATF para intensificar los pasos del proceso N-1 y N para dos procesos diferentes de virus celulares, en producción de vacunas animales.

Los objetivos del estudio eran tres:

- 1) Satisfacer la mayor demanda de productos de vacunas
- 2) Aumentar la productividad y la eficiencia
- 3) Utilizar el equipo de proceso existente para aumentar la producción por lote.

El estudio de intensificación en N-1 analizó tanto el crecimiento celular como la propagación viral. La siembra de alta densidad del reactor de producción se realizó con células intensificadas N-1. El resultado fue un aumento de tres veces tanto en la densidad celular como en la producción viral. Se observó una viabilidad celular comparable, mostrando la solidez del proceso entre los métodos de fabricación probados. Además, las células N-1 intensificadas se desempeñaron de manera comparable a los datos de lotes históricos cuando se utilizó la densidad de siembra de referencia.

Para la intensificación de N, se comparó la perfusión con XCell ATF con el proceso por lotes. El resultado fue una densidad celular cinco veces mayor y un rendimiento viral cinco veces mayor. No hubo impacto en la configuración del biorreactor, en la vida útil de la membrana o las operaciones posteriores. Se observó una viabilidad celular y una eficacia viral comparables entre los lotes de perfusión y los de referencia.

Además de la mayor densidad celular y el rendimiento viral, la implementación de la perfusión también permitió un intercambio de medios más rápido y a la simplificación de la concentración de virus. Luego, el proceso se amplió desde XCell ATF 2 (área de filtro de 0,13 m²) a XCell ATF 10 (área de filtro efectiva de 11 m²), y la densidad celular y el rendimiento viral fueron similares entre la escala de laboratorio y la escala industrial.

En general, este estudio muestra que la perfusión con XCell ATF permitió ganancias de productividad significativas en procesos de vacunas animales comerciales rediseñados. El éxito en los pasos del proceso N-1 y N significa que hay flexibilidad para implementar la perfusión en la siembra N-1 o en la producción en la etapa N. La utilización de la capacidad de la planta mejora debido al aumento de la producción de células y virus por volumen de biorreactor. Esto conduce a un uso más eficiente de los equipos de proceso y a la mitigación de las necesidades de inversión para la expansión de las instalaciones de producción.

Además de la adopción en procesos biológicos tradicionales como anticuerpos monoclonales, vacunas, proteínas recombinantes, XCell ATF también se adopta bien en modalidades emergentes como plásmidos, vectores virales, CRISPR, CAR-T. Un ejemplo a destacar es la implementación de XCell ATF para la producción de ADN plasmídico. El ADN plasmídico (pADN) es una materia prima crítica en el desarrollo y la fabricación exitosa de terapias génicas debido a su uso en la producción de vectores virales. Además, los plásmidos tienen un amplio uso en la producción de vacunas de ARNm y ADN. Por lo tanto, es vital establecer tecnologías de fabricación escalables que darán como resultado pDNA de alta calidad y alto rendimiento en tiempos de respuesta más rápidos para aliviar los cuellos de botella actuales de la industria. Se observó un aumento de dos a tres veces tanto en la densidad de células de *E. coli* como en el rendimiento de plásmidos al usar un XCell ATF 2 con un biorreactor de laboratorio de 4 l.

La tecnología XCell ATF de Repligen es la piedra angular de la intensificación de procesos y la fabricación continua. Una plataforma escalable que admite el desarrollo de procesos de banco para la fabricación a escala de producción en una variedad de pasos de proceso (N-1, N y cosecha) y modalidades (anticuerpos monoclonales, vacunas, ADN plasmídico y alimentos cultivados) que dan como resultado mejoras cuantificables en el rendimiento, la instalación huella y aumento de la capacidad de fabricación.