



INTENSIFICACIÓN DE PROCESOS

Es imperativo para cualquier sistema productivo reducir y optimizar costes, lo que se define como Intensificación de Procesos. Su objetivo es mantener o aumentar la productividad/beneficios en paralelo a una reducción de costes de proceso, uso de equipos y materiales.



ALBERT CANET MORRAL,
Project Engineer en Klinea Ingeniería Farmacéutica S.L.U.



JORDI GIBERT AMAT,
Head of Biotechnology Unit en Klinea Ingeniería Farmacéutica S.L.U.

¿Qué es la Intensificación de Procesos?

La Intensificación de Procesos se trata de una rama de la ingeniería que diseña y propone cambios en procesos existentes. Estos cambios se basan en el uso tanto de tecnologías novedosas como convencionales y en replanteamientos de los sistemas productivos como por ejemplo integrando o hibridando distintas operaciones unitarias. Esto, además, conlleva directa o indirectamente, mejoras en la eficiencia de utilización de los recursos, reducción de consumos energéticos y reducción en la generación de residuos. De esta manera, la Intensificación de Procesos combina el control de costes y la eficiencia del proceso.

Aunque el objetivo es el mismo y sus definiciones se superponen, optimización e intensificación se diferencian por su aproximación. La optimización se basa en mejoras de procesos y sistemas (por ejemplo, variación de condiciones de proceso) mientras que la intensificación centra en cambios más profundos en los procesos, adaptando una aproximación más radical.

Estado del arte en Intensificación de Bioprocesos

Las oportunidades y opciones de intensificación en los bioprocesos son varias, tal como se muestran en la figura 1. A continuación, se describen varias opciones y oportunidades destacadas de intensificación en el campo de los bioprocesos.

Tecnología de perfusión

La perfusión se basa en retener las células de un cultivo mediante un filtro o membrana, permitiendo la separación

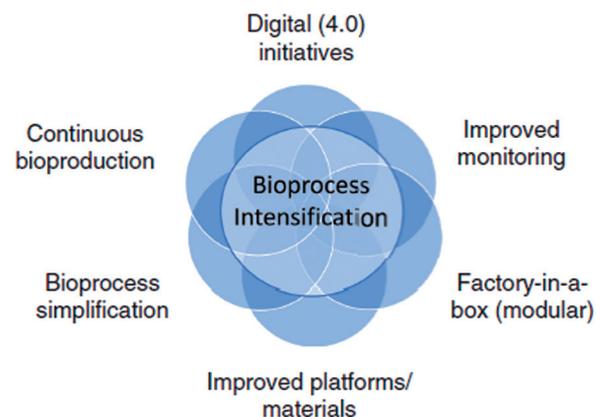


Figura 1. Principales ejemplos de Intensificación de Bioprocesos⁽¹⁾.

en continuo de medio con producto y residuos del metabolismo celular, a la vez que se produce una entrada continua de medio de cultivo nuevo en el sistema. Este caso representaría la integración/hibridación entre la operación de expansión celular y la primera operación de separación de las células y el producto/medio.

Las principales mejoras que presenta esta técnica son una mayor densidad celular (de hasta 10 veces más que cultivos en *batch* y *fed-batch*⁽²⁾), la continua eliminación de subproductos tóxicos y continua separación del producto (especialmente crucial para la estabilidad del producto). Todo esto se traduce a una mayor productividad. Varios fabricantes industriales que usan sistemas de perfusión como son Boehringer, Sanofi y Bristol-Meyers, entre otros, demuestran este incremento de productividad de procesos⁽³⁾. No obstante, el uso de técnicas de perfusión para la

producción de productos biológicos no es aún una constante, con tan solo 20 productos aprobados hasta 2016 por la FDA, siendo mayormente enzimas y anticuerpos⁽⁴⁾.

Producción en Continuo

A diferencia de otros sectores, la mayoría de las operaciones de producción biofarmacéutica son en discontinuo (*batch* o *fed-batch*). Operaciones como la expansión celular, las distintas etapas de purificación, la preparación de medios y tampones, etcétera, requieren todas de operaciones adicionales de limpieza, esterilización, preparación y puesta en marcha cada vez que se inicia un lote. Todo esto se transforma en un aumento de costes operacionales. A parte de la eficiencia de costes, la otra gran ventaja de la producción en continuo es la calidad del producto. La reducción en el número de lotes discontinuos aumenta la consistencia y estabilidad de las propiedades del producto y los mayores controles y automatización de los procesos continuos contribuyen a un aumento de la calidad del producto final.

A pesar de los beneficios evidentes de la producción en continuo, su aplicación en la industria biofarmacéutica es muy limitada. El mercado es un claro ejemplo: en 2020 la producción en continuo representaba unos 80 millones de \$ de un mercado de más de 300 billones americanos de \$, aunque se espera que llegue hasta los 350 millones de \$ en 2027⁽²⁾.

Los complejos procesos de producción de biofármacos y las estrictas regulaciones del sector son de los principales motivos por la falta de implantación de la producción en continuo (sin considerar los procesos de producción de terapias celulares personalizadas (autólogas), que por si bajo volumen no resulta eficiente plantearlos en continuo).

Expansión celular

El proceso de expansión celular consiste en realizar varios pasos para incrementar la biomasa desde el banco celular y pasando por varios sistemas de cultivo de volumen creciente (desde viales, frascos y hasta biorreactores agitados o de olas) hasta llegar a una cantidad de biomasa suficiente para inocular el biorreactor donde se hará la producción. Se trata de una parte crítica de los procesos biotecnológicos que requiere de tiempo y de recursos por las varias operaciones/pasos que tiene. Además, conlleva riesgo de contaminación debido a los numerosos pasos y las transferencias entre algunos de ellos.

Así, en la expansión celular el objetivo de la intensificación es la disminución del número de operaciones/pasos, reduciendo ambos los costes y el riesgo de contaminación. Esta intensificación puede conseguirse mediante el uso de los sistemas de perfusión anteriormente mencionados, que permiten altas densidades celulares, así como el uso de bancos celulares de alta densidad.

Tecnologías 'single-use'

La tecnología *single-use* ha cambiado el concepto de equipos reutilizables de acero inoxidable (u otros materiales)



por equipos de un solo uso, eliminando por tanto las operaciones de limpieza y esterilización. Esta tendencia empezó hace más de 30 años, cuando se introdujeron las primeras cápsulas de filtro de plástico para un solo uso, y hoy en día se aplica este principio a la mayoría de los equipos, ahorrando tiempos muertos en la producción⁽⁵⁾. Se trata de una clara herramienta de intensificación que ha transformado la producción biofarmacéutica convencional. El mercado así lo demuestra, con un valor de 7 billones americanos de \$ en 2020 y un crecimiento previsto hasta los 38.8 billones americanos de \$ en 2030⁽⁶⁾.

Estos son algunos ejemplos de la Intensificación de Bioprocesos, el cual es un sector enorme con amplias opciones de mejora de eficiencia y margen de costes.

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 Intensificación de Bioprocesos y cómo podemos ayudarte, contáctanos: klinea@klinea.eu. cursos de la empresa.

Referencias

1. Bioprocess intensification: aspirations and achievements, Bill Whitford, Biotechniques, 2020
2. Continuous biomanufacturing – where are we now?, Hannah Balfour, European Pharmaceutical Review, 2021
3. Bioprocess intensification: A route to efficient and sustainable biocatalytic transformations for the future, K.V.K. Boodhoo et al., Chemical Engineering and Processing – Process Intensification, 2022
4. Drivers, Opportunities, and Limits of Continuous Processing, Stefan R. Schmidt, Bioprocess International, 2017
5. A Brief History of Single-Use Manufacturing, Jerold M. Martin, Biopharm International, 2011
6. Single-use Bioprocessing Market, Allied Market Research, 2022