



DEL I+D A LA **PRODUCCIÓN GMP**

Desarrollar un medicamento que pueda mejorar la vida de los pacientes NO ES SUFICIENTE. Hay que poder producirlo, con la certeza de que éste va a ser siempre seguro y de la mayor calidad posible. Esto se consigue a través del cumplimiento de las cGMP. La transición de un entorno no-GMP a GMP no es sencilla, y requiere de un guía con conocimientos de proceso y producción en entornos farmacéuticos regulados. En Klinea ya hemos ayudado a algunos de nuestros clientes a superar la barrera del cumplimiento de las cGMP. Puede leer más sobre ello aquí.



Jordi Gibert Amat, Head of Biotechnology Unit, Klinea

TRANSICIÓN DE NO-GMP A GMP

El boom de la biotecnología en los últimos años está acelerando la aparición de nuevos candidatos a medicamentos de origen biológico. Sabemos además que, de todos los proyectos que empiezan, acaban siendo pocos los que consiguen llegar a desarrollar un medicamento efectivo y seguro.

Pero terminar el desarrollo de un medicamento no es, ni mucho menos, el final del camino. Tanto las compañías con experiencia en producción farmacéutica, como para esos proyectos que surgen de una start-up, hay un denominador común que supone un verdadero desafío: pasar de un entorno de desarrollo no-GMP a un entorno productivo GMP. El cumplimiento de las Good Manufacturing Practices es obligatorio e indiscutible para la producción de cualquier fármaco. Las GMP permiten asegurar que un medicamento va a tener unos niveles de calidad consistentes y que va a ser seguro para el paciente final.

En Klinea, como ingeniería especializada en el sector biofarmacéutico, conocemos los obstáculos que hay en esta transición. Nuestra experiencia nos permite asesorar de la mejor manera posible a nuestros clientes, ayudarles a recorrer este difícil camino, y hacer que el lanzamiento de un nuevo biofármaco sea un éxito. A continuación, te contamos algunos de los retos de la transición a entorno GMP, y como proponemos superarlos.

El primer desafío con el que se encuentran este tipo de proyectos es el escalado del proceso. Producir a escala laboratorio puede resultar relativamente asequible, pero empezar a producir a mayor escala puede

provocar que empiecen a plantearse los primeros problemas. Por ejemplo, algunas de las técnicas utilizadas a escala laboratorio no son fácilmente reproducibles a escala industrial. Esto puede ser debido a dos factores:

- El equipo no existe o no puede operar a gran escala. Este sería el caso, por ejemplo, de un sonicador. Este equipo se utiliza en el laboratorio para el lisado (rotura de la membrana) de células. Su principal inconveniente es que provoca un aumento de la temperatura de la solución sobre la que se usa, pudiendo provocar la desnaturalización de algunas proteínas, y, por lo tanto, disminuya o elimine su actividad y por consiguiente pierdan su función terapéutica. Un sonicador podría ser remplazado por ejemplo por un homogeneizador de alta presión, que, aunque también puede provocar aumentos en la temperatura, se pueden contrarrestar de una forma más sencilla. También cabría la posibilidad de hacer una lisis enzimática de las células.
- El escalado de algunas operaciones productivas no sigue una relación lineal. En muchos casos, no es suficiente aumentar el tamaño del equipo de forma lineal al aumento del volumen de proceso. No siempre sirve la lógica: "quiero aumentar 10 veces la cantidad de producto que purifico -> aumento 10 veces el tamaño de mi equipo". También es muy probable que sea necesario cambiar las condiciones de operación del equipo para obtener el mismo resultado. No podemos agitar un tanque de 1000L a la misma velocidad que uno de 10L.

Al problema del escalado del proceso, se suma la incertidumbre sobre este mismo. "Voy a empezar a producir algo que nunca antes ha producido nadie, ¿por



dónde empiezo?, ¿en cuántas etapas debería purificar?, ¿cuál es el tamaño ideal para mis lotes?”

En nuestra compañía contamos con una unidad especializada en biotecnología y bioprocesos aplicados a la industria biofarmacéutica. Conocemos muy bien a los fabricantes de equipos que hay en el mercado, y podemos acompañar y asesorar a nuestros clientes para que elijan aquellos proveedores que podrán satisfacer mejor sus necesidades, a la vez que recomendamos modos de configuración y personalización que puedan añadir valor al proceso productivo. Además, somos expertos en bioprocesos. Podemos asesorar – entre otros - en el diseño de proceso, la definición de las distintas etapas o la elección del tamaño de los lotes, en función de las necesidades productivas.

Otro de los grandes retos a superar durante la transición al entorno GMP es la incertidumbre. Sabemos que esta es inherente a, prácticamente, cualquier proyecto. Pero en el caso de los bioprocesos, esta se hace aún más patente. Como hemos dicho antes, empezamos el camino hacia el diseño de una línea productiva con ciertas dudas sobre algunos detalles del proceso. Pero eso no puede servir como excusa para retrasar el diseño del layout de la instalación y todos los demás elementos que no forman parte explícitamente de la línea productiva, como podrían ser zonas de equipos auxiliares, control de calidad, vestuarios, etc.

Otro tipo de incertidumbre es la del propio proceso. Al tratar con células y otros agentes biológicos la consistencia del proceso no es la misma que en los procesos químicos. En algunas ocasiones deberemos lidiar con procesos en los que la cantidad de producto o la actividad que obtendremos en cada lote de fermentación no

va a ser exactamente igual (siempre dentro de unos límites que permitan demostrar robustez y reproducibilidad). Eso va a afectar, irremediablemente, a las siguientes etapas de purificación, formulación o llenado.

Para combatir esta incertidumbre, en Klinea proponemos flexibilidad. Flexibilidad en el diseño que permita adaptar los espacios a las etapas y equipos finales del proceso, una vez estos estén definidos. Pongamos que un cliente aún no tiene claro que tipo de cromatografía va a necesitar para purificar su producto. Podemos destinar una sala lo suficientemente flexible para los distintos tipos de cromatografías, que permita adaptarse a los distintos escenarios que se puedan plantear.

Pero también damos valor a la flexibilidad para la operación de la planta. De manera que, aunque haya una cierta variabilidad en el proceso, éste se pueda adaptar a las necesidades de cada lote y conseguir una producción lo más optimizada posible. Por ejemplo, podríamos elegir un soporte para un equipo de microfiltración single use, para que sea posible colocar filtros de distintos tamaños en función de la cantidad de producto que se deba purificar.

Adicionalmente, trabajamos usando metodologías ágiles, también conocidas como agile. Nuestros Project Managers cuentan con el conocimiento y experiencia necesarios para trabajar de la manera más ágil y eficiente posible. De manera que nos resulta fácil adaptar la dirección del proyecto a medida que se van tomando decisiones.

Finalmente, está uno de los retos más difíciles e importantes: adaptarse al entorno GMP. Nada de lo que se pueda conseguir en un proyecto cuenta, si no se consigue al final del día un cumplimiento con la regulación GMP. Esto resulta especialmente complicado en startups sin experiencia anterior en producción más allá de la escala laboratorio.

Los miembros de nuestro equipo cuentan con más de 20 años de experiencia en entornos GMP en todos los ámbitos: diseño, producción, calidad, compliance, etc. Nuestro equipo transversal trabaja conjuntamente para cumplir con los objetivos de nuestros clientes y estar presente en todos los pasos de la transición GMP para convertirla en un éxito ☺