LABORATORIOS MODERNOS: **TECNOLOGÍA DE UN SOLO USO** FRENTE A LAS SOLUCIONES TRADICIONALES

Todo proceso en una industria biotecnológica innovadora o en una planta biofarmacéutica tiene el mismo objetivo: crear un nuevo producto para el mercado que suponga unos gastos aceptables y maximice los beneficios.

Dr Adam Ostrowski, Technical Application Lead at Cellexus

UNO DE LOS PRINCIPALES GASTOS ES EL PROCESO DE PRODUCCIÓN EN SÍ MISMO y, por tanto, la tecnología empleada en el proceso de producción. Tradicionalmente las plantas de bioproducción han optado por fermentadores de acero inoxidable (SS) de gran capacidad (20.000 L o más) y por equipos de postprocesado relacionados. Sin embargo, a mediados de los años 2000 los primeros fermentadores de un solo uso (SU) empezaron a competir con las tecnologías reutilizables para bioprocesos. En este punto, surge el dilema de qué tecnología elegir: ¿cuál es la más eficiente y apropiada para un proceso determinado? Aunque los sistemas de fermentación desechables están aún muy limitados en cuanto a capacidad en comparación con los sistemas de acero inoxidable (los sistemas desechables más grandes alcanzan actualmente unos 5.000 litros), se utilizan más a menudo en los laboratorios de biotecnología ya que los sistemas SS son difíciles de usar y costosos de mantener. La primera pregunta que nos hacemos como suministradores de equipos es cómo se comparan los gastos de los sistemas SU frente a los sistemas reutilizables tradicionales. Sin duda, cualquiera que considere cambiar a un sistema SU inmediatamente notará los costes que se deben asumir en consumibles. En un principio, pareciera que estos costes son muy elevados, mientras que la fermentación en un biorreactor SS no tiene prácticamente ningún coste de funcionamiento. También se dice que los materiales desechables generan enormes cantidades de residuos. Esta reacción es perfectamente lógica y comprensible; sin embargo, la realidad es sorprendentemente mucho más compleja.

'Cuando se elige un proveedor de tecnología SU, no sólo elegimos un contratista, sino también un socio para un largo período'

VENTAJAS DE LOS REACTORES DE UN SOLO USO

En comparación con la solución SS, la principal ventaja de la tecnología SU es la ausencia de limpieza y esterilización in situ (CIP/SIP) que normalmente se requiere entre procesos para cada uno de los equipos SS utilizados. Estas tareas rutinarias ocupan mucho tiempo y necesitan que el instrumento esté desconectado, normalmente durante varios días, y certificar la esterilidad del sistema antes de volver a utilizarlo. Al cambiar a un sistema SU, el CIP es mínimo, el SIP se

Figura 1. Biorreactores de un solo uso de en un laboratorio de producción de bacteriófagos.

elimina por completo y la obligación de validar la esterilidad se transfiere del operador al fabricante del equipo. Además, las tecnologías SU proporcionan un margen mucho mayor para adaptar el laboratorio de cara a trabajar con diversos bioprocesos, eliminando el peligro de contaminación cruzada. Por ejemplo, un laboratorio de bioprocesamiento dotado de equipos reutilizables suele dedicarse a un solo tipo de bioproducto, por lo que la producción de varios preparados requiere la construcción de múltiples líneas de producción. Por otro lado, utilizando las tecnologías SU podemos sustituir completamente todos los componentes de la línea de producción que entran en contacto con el proceso por otros nuevos y así separar completamente los procesos a pesar de utilizar el mismo equipo. Al evitar la limpieza de los equipos entre lotes, también ahorramos tiempo de trabajo del personal, que puede centrarse en la producción en lugar de en el mantenimiento de los equipos.

ANÁLISIS DEL COSTE

El análisis del coste y beneficios de las tecnologías SS y SU también resulta muy interesante. Los costes más elevados de la tecnología SS son los de adquisición e instalación, seguidos por los de la CIP/SIP[1], incluyendo el tiempo y los costes de la mano de obra. Las soluciones SU tienen unos costes de capital significativamente más bajos, hasta un 40%[2,3], y un plazo de entrega de los equipos mucho más corto, lo que permite disponer de más tiempo para tomar la decisión final sobre qué solución SU concreta se utilizará en el laboratorio o planta de procesamiento de nueva creación. Además, los sistemas SU reducen los costes de funcionamiento hasta en un 20% y los costes de personal en otro 10%[4]. Por supuesto, estos costes se ven compensados en parte por los elevados precios de los consumibles; sin embargo, en conjunto, los costes de mantenimiento de un sistema SS superan los costes de los consumibles del SU.

En los cálculos anteriores también deben tenerse en cuenta los potenciales beneficios, así como los costes de los productos. Por ejemplo, según un estudio reciente, los beneficios obtenidos en la producción de 2.000 L de suspensión de anticuerpos monoclonales en un sistema SS en comparación con un sistema SU en el que no sólo se sustituyó el biorreactor SS por uno SU, sino que también se sustituyeron las centrifugadoras por sistemas de filtración, el sistema SU generó 91 kg

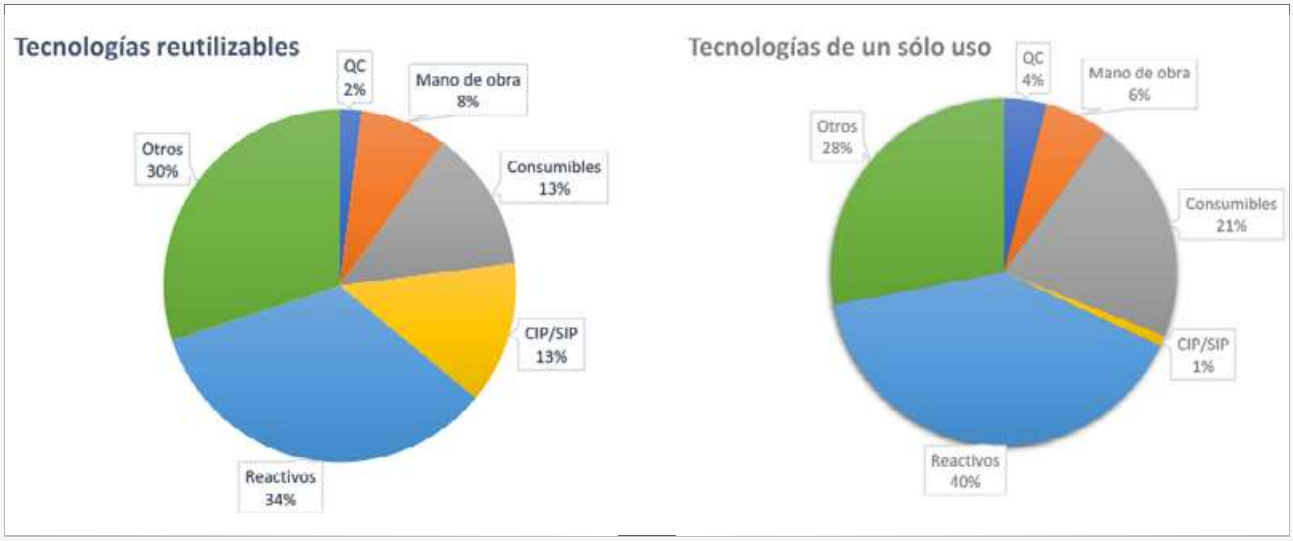

Figura 3. Comparación de costes de producción usando tecnologías reutilizables y SU en una escala de producción de 3.000 Kg de bioproducto por año. Basado en Mahal et al. (2021).

de anticuerpos con un coste total de 70 Euro/g. El sistema SS, por el contrario, generó sólo 87 kg de producto con un coste de 102 Euro/g [2]. Según los autores de este estudio, la diferencia en el coste de los bienes se debe principalmente a las pérdidas de producto durante el la etapa de procesamiento posterior y los costes de mantenimiento del equipo reutilizable, incluyendo los productos químicos y el agua desionizada utilizados para el CIP/SIP.

COSTES MEDIOAMBIENTALES

Además de los costes financieros, los costes medioambientales son inevitables en cualquier bioproceso. Las tecnologías SU generan grandes cantidades de residuos plásticos. Su presencia es muy visible y su tamaño puede ser abrumador. Sin embargo, una planta de bioprocesos bien gestionada puede utilizar los servicios de las plantas de incineración, donde parte de la energía empleada en la producción de consumibles puede recuperarse en forma de calor procedente de la incineración del material de desecho5. Además, el coste de la energía, de los productos químicos altamente tóxicos necesarios para los procesos CIP/SIP, de su eliminación y de la producción de agua desionizada necesaria para la limpieza de la maquinaria, suele quedar oculto en los costes indirectos. Éstos pueden ascender incluso al 13% de los costes totales de producción a una escala de 3.000 kg del producto al año o incluso más a escalas de producción más pequeñas. En comparación, el coste de la combustión de los consumibles SU puede ser significativamente inferior a los costes de CIP/SIP1.3.5.

CONCLUSIONES

En resumen, la respuesta a la pregunta de qué tecnología elegir, reutilizable o desechable, no es sencilla. Esta decisión debe basarse en el tipo de bioproceso que se realiza, los requisitos de certificación y las necesidades de la planta de bioprocesamiento. Cuando se elige un proveedor de tecnología SU, no sólo elegimos un contratista, sino también un socio para un largo período. Del mismo modo, el proveedor de soluciones SS debe ser capaz de garantizar un servicio a largo plazo de los equipos. Sin embargo, no cabe duda de que las tecnologías SU son más flexibles y adaptables, y resultan especialmente útiles cuando la capacidad de cambiar rápidamente a nuevas condiciones es crucial, y su equipo se utiliza para una amplia gama de aplicaciones tanto upstream como downstream ◎

Referencias

1. Mahal, H., Branton, H. & Farid, S. S. End-to-end continuous bioprocessing: Impact on facility design, cost of goods, and cost of development for monoclonal antibodies. Biotechnol. Bioeng. bit.27774 (2021) doi:10.1002/bit.27774.
2. Gupta, P., Monge, M., Boulais, A., Chopra, N. & Hutchinson, N. Single-Use Process Platforms for Responsive and Cost-Effective Manufacturing. in Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture 201-210 (Wiley, 2019). doi:10.1002/9781119477891.ch16.
3. Guldager, N. Cost advantages of single use technologies. Pharm. Technol. 34, 26-31 (2010).
4. Lütke-Eversloh, T. & Rogge, P. Biopharmaceutical manufacturing in single-use bioreactors current status and challenges from a CDMO perspective . Pharm. Ind. 80, 281-284 (2018).
5. Flanagan, W. et al. An Environmental Lifecycle Assessment of Single-Use and Conventional Process Technology: Comprehensive Environmental Impacts. BioPharm Int. 27, 40-46 (2014).