

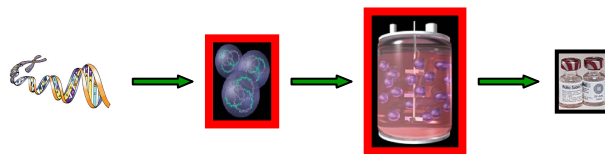
## BIOPROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA (Un Vistazo General sobre Tecnología e Ingeniería)

Por: Ing. Erick Prado, P.E.  
Instituto de Ingenieros Químicos - CIAPR

En el mes de Septiembre, el Instituto de Ingenieros Químicos ofreció un seminario sobre biotecnología farmacéutica. El objetivo fue familiarizar a los participantes con los aspectos de biotecnología moderna y de ingeniería, utilizados en la manufactura de proteínas terapéuticas. A continuación le ofrecemos los puntos sobresalientes del seminario.

### Introducción

La biotecnología significa diferentes cosas para diferentes personas. Para propósito del seminario, **biotecnología es la integración de ciencias naturales y de ingeniería para aplicarla a microorganismos, células o sus componentes con el propósito de generar productos o servicios.** Se puede hacer una distinción entre dos tipos de biotecnologías: *tradicional y moderna.* La biotecnología tradicional es la que se ha usado por siglos para mejorar cultivo de plantas y cría de animales, así como también elaborar pan, queso, vino y cerveza. En ésta se utilizan los organismos sin ningún tipo de manipulación genética. Durante la segunda guerra mundial la industria farmacéutica da comienzo, con la Penicilina, a la manufactura de antibióticos a partir de la fermentación microbiana. Por otro lado, la biotecnología moderna se basa en la manipulación genética “*in vitro*” de células o microorganismos con un propósito determinado. Esto es conocido como Ingeniería Genética o Tecnología del ADN recombinante (ADN-r). El organismo modificado se puede conocer como Organismo Transgénico u Organismo Genéticamente Modificado. En la década de 1970 la Ingeniería Genética y la ciencia del Cultivo de Células, fueron dos tecnologías que convergen en su desarrollo para hacer posible la manufactura a escala industrial de proteínas terapéuticas. En 1982 se produce la primera proteína terapéutica por medio de ADN-r. Esta fue la versión humana de la insulina (Humulina – nombre comercial) para el tratamiento de la diabetes. Anterior ha esto se usaba la versión porcina que se extraía del páncreas del cerdo.



### Biofarmacéuticos

Los biofarmacéuticos son medicinas creadas por ingeniería genética y típicamente son llamadas proteínas terapéuticas (enzimas, hormonas, péptidos, etc.). Estas proteínas las produce naturalmente el cuerpo, pero problemas de índole genético (hereditarios o no hereditarios) causan desórdenes de salud. Lo que ocurre es un déficit, cuantitativo o funcional, de proteínas con actividad biológica. Las proteínas son estructuralmente complejas y difíciles de sintetizar por el hombre. La ingeniería genética toma ventaja de que las células sintetizan éstas moléculas. Las proteínas son frágiles y se degradan fácilmente en el estómago por las condiciones de pH. De aquí que esta primera generación de productos basados en ADN-r se

inyecta directamente al torrente sanguíneo. Los científicos están desarrollando la próxima generación de proteínas terapéuticas en la que la administración es oral o nasal.

El bioproceso completo para la manufactura comercial de proteínas terapéuticas consta de dos tecnologías opuestas a nivel de escala. La primera etapa es a nivel micro que es la ingeniería genética cuyo objetivo es generar una colonia de células genéticamente modificadas para que produzcan una proteína en específica. Estas colonias deben caracterizarse y su estabilidad genética tiene que verificarse. Las colonias para producción industrial son crio-preservadas como banco de células en nitrógeno líquido a  $-180^{\circ}\text{C}$ . La otra etapa de manufactura es a nivel macro cuyo objetivo es cultivar las células hasta la etapa de producción, luego aislar la proteína cruda, purificarla y finalmente formularla.

### **Ingeniería Genética**

Entre las macromoléculas que producen las células están las proteínas y ácidos nucleicos (ADN, ARN) que son factores claves para la biotecnología moderna. Las proteínas son abundantes y tiene un rol importante ya que ejercen varias funciones en la actividad celular y forman parte de la estructura celular. El ADN (ácido desoxirribunocleico), el cual compone los cromosomas, almacena la información genética de los seres vivos en segmentos llamados genes. Incluye las recetas para que las células produzcan proteínas. El ARN (ácido ribonucleico), que se deriva del ADN, entre otras funciones transporta el mensaje ( $\text{ARN}_m$ ) del gen fuera del núcleo celular para que las proteína se manufacture en el citoplasma (ribosoma) celular. La síntesis celular para proteínas se resume así:  $\text{ADN} \rightarrow \text{ARN}_m \rightarrow \text{Proteína}$ . Esta es la síntesis biológica que realizan las células cuando se están cultivando y multiplicando.

La técnica del ADN recombinante consiste en transferir información genética específica (gen) de un organismo a otro. En ésta tecnología intervienen tres organismos o sus componentes: 1) el gen humano de interés (tiene la codificación de la proteína); 2) el plásmido (ADN circular de una bacteria) que sirve de vehículo o vector para el gen humano; una sección de este se corta para insertarle el gen humano; 3) la célula huésped recibe el plásmido recombinado y luego se reproduce para formar una colonia que sintetice la proteína deseada (proceso conocido como expresión). Por ahora los sistemas de expresión más usados son bacterias o las células de mamíferos.

### **Tecnologías de Bioprocesos**

Las células para multiplicarse necesitan: nutrientes orgánicos e inorgánicos, oxígeno, control de temperatura y pH (buffers,  $\text{CO}_2$ ) y agitación para promover la transferencia de masa y calor. En el bioreactor de producción el cultivo se lleva a su máxima densidad celular. Antes de llegar al reactor, las células de expresión se van cultivando (multiplicando) en aumento de escalas para permitir la aclimatación de las células. Las etapas previas al bioreactor de producción se conocen como corriente arriba. Por otro lado las etapas después del bioreactor son las de corriente abajo. La cosecha es la etapa en donde se recupera en forma cruda la proteína sintetizada. Esto se puede hacer por extracción, precipitación o filtración. Si la proteína producida permanece dentro de las células, éstas pasan por un proceso de rompimiento (como centrifugación a alta presión, homogenización) antes de la recuperación. Como en la

bioreacción se forman impurezas, la proteína cruda hay que purificarla. Típicamente se hace en columnas de cromatografía. La solución acuosa de la proteína ya purificada se almacena en recipientes esterilizados. Dependiendo de la proteína, su formulación final es en jeringuilla para inyección o sólido liofilizado el cual para administrarse se disuelve en agua para inyección.

### **Aspectos de Ingeniería**

Los bioprocesos farmacéuticos son complejos y caros en donde se manejan células y productos sensitivos. Los equipos y condiciones de operación tienen que ser capaces de manejar células frágiles sin dañarlas. Esto hace que los requisitos de buenas prácticas de manufactura sean más alto que en la producción de medicamentos por síntesis química o fermentación microbiana. Dos referencias fundamentales son: 1) *“ICH Q7A: GMP Guidance for APIs”* sobre todo la sección 18; 2) la publicación de ISPE, *“Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 8: Biopharmaceutical Manufacturing Facilities”*. La primera referencia la adoptó el FDA como guía. La segunda contiene buenas prácticas de ingeniería costo efectivas para equipos, sistemas y facilidades para aplicarlas durante diseño, construcción, puesta en servicio (commissioning) y cualificación.