

EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROCESO PRODUCTIVO DE UNA PROTEÍNA TERAPÉUTICA MEDIANTE BIOTECNOLOGÍA

PROCEDURE FOR EVALUATING THE PERFORMANCE OF THE PRODUCTION PROCESS OF A THERAPEUTIC PROTEIN BY BIOTECHNOLOGICAL MEANS

Héctor Eduardo Sánchez Vargas¹  Liane Mary González León¹ 

Pablo Ángel Galindo Llanes¹ 

¹Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz", Cuba

Correspondencia:

Dr. Héctor Eduardo Sánchez
hector.sanchez@reduc.edu.cu

Como citar este artículo:

Sánchez, H., González, L., & Galindo, P. (2023). Evaluación del desempeño del proceso productivo de una proteína terapéutica mediante biotecnología. *Hatun Yachay Wasi*, 2(1), 15 - 31. <https://doi.org/10.57107/hyw.v2i1.32>

RESUMEN

En este trabajo se realizó la evaluación del desempeño del proceso de producción de una inmunoglobulina G (IgG) en una fase inicial del desarrollo tecnológico, con el objetivo de identificar un conjunto de proyectos dirigidos al incremento de la eficiencia productiva. Para esto, se propuso y desarrolló una estrategia que constituye una herramienta para evaluar procesos biotecnológicos, integrando indicadores técnicos, económicos y ambientales. Como resultado, se demostró que existía baja eficiencia del proceso fundamentalmente en la etapa fermentativa, determinada por el bajo aprovechamiento de las capacidades instaladas solo del 30,45 %. Se identificaron reservas productivas también, condicionadas por la baja masa de IgG obtenida por volumen cosechado. Se identificó estadísticamente gran dispersión en la productividad celular para los ciclos analizados y a la etapa de filtración del crudo fermentado como la de menor recobrado en purificación, de solo el 77,46 %. El análisis económico demostró que los gastos de material gastable y materia prima son los que más inciden en el costo de producción unitario y que este presenta alta variabilidad entre ciclos productivos. Se proponen un conjunto de proyectos que deben conducir a la mejora del proceso y se recomiendan acciones dirigidas al funcionamiento de los sistemas de gestión.

Palabras clave: proteínas terapéuticas, desempeño, procesos biotecnológicos, indicadores

ABSTRACT

In this work, the performance evaluation of the production process of an immunoglobulin G (IgG) was carried out in an initial phase of technological development, with the aim of identifying a set of projects aimed at increasing productive efficiency. For this, a strategy was proposed and developed that constitutes a tool to evaluate biotechnological processes, integrating technical, economic and environmental indicators. As a result, it was shown that



there was a low efficiency of the process, mainly in the fermentation stage, determined by the low use of installed capacities of only 30.45 %. Productive reserves were also identified, conditioned by the low mass of IgG obtained per volume harvested. A great dispersion in cell productivity was statistically identified for the cycles analyzed and the filtration stage of the fermented crude as the one with the lowest recovery in purification, of only 77.46 %. The economic analysis showed that expendable material and raw material expenses are the ones that most affect the unit production cost and that this presents high variability between production cycles. A set of projects are proposed that should lead to the improvement of the process and actions directed to the operation of the management systems are recommended.

Keywords: therapeutic proteins, performance evaluation, biotechnological processes, indicator system.

INTRODUCCIÓN

Cuba es un país que realiza grandes esfuerzos por mejorar la salud de la población y prolongar la esperanza de vida al nacer. Como parte de estos esfuerzos se han identificado un grupo de enfermedades como las principales causas de muerte en este país y en el resto del mundo, tales como cáncer, enfermedades infecciosas, cerebrovasculares y cardiovasculares; así como, un grupo de enfermedades crónicas y autoinmunes (MINSAP, 2022), las cuales tienen gran incidencia en la salud mundial (OMS, 2022, 2023). En el combate a muchas de ellas se trazan estrategias en el país hacia el desarrollo tecnológico de vacunas preventivas y terapéuticas que basan su actividad biológica en una determinada proteína con acción inmunogénica.

En el mundo moderno la industria biotecnológica juega un papel imprescindible en la producción de proteínas que constituyen ingredientes farmacéuticamente activos, para el combate a enfermedades en seres humanos. El mercado mundial de proteínas recombinantes se valoró en 125 800 millones de dólares en el 2020 y se espera que registre un aumento de hasta un 11,2 % en el período 2021-2026 (Intelligence, 2023).

Existe en la actualidad un nivel de competencia que exige la mejora de los procesos productivos, tanto para cumplir con los estándares internacionales de calidad, como para garantizar productos sostenibles y económicamente factibles (González & Fillat, 2018).

Los procesos biotecnológicos convencionales dirigidos a la producción de proteínas constitutivas de fármacos constan de las etapas generales de preparación de medios de cultivo, fermentación, purificación y formulación (Campos et al., 2023). Cada una de estas etapas tienen complejidades y puntos críticos que determinan la eficacia y eficiencia del proceso tecnológico como un todo. El alto valor agregado de las producciones biotecnológicas y los elevados precios de los equipos, medios, reactivos y materias auxiliares; así como, la naturaleza bioquímica de estas producciones, influyen en la alta sensibilidad de las variables que determinan la viabilidad de los procesos, tales como productividad, calidad, costos y ganancias, entre otras (Bermúdez et al., 2019).

Estas variables, que son más sensibles en las etapas iniciales del desarrollo tecnológico, condicionan la necesidad de realizar evaluaciones de desempeño

de los procesos cada vez más rigurosas y con una visión dirigida hacia la generación de proyectos de mejora.

La evaluación de desempeño de un proceso es una etapa importante dentro de las acciones que contempla el análisis de procesos. Esta puede permitir la toma de decisiones a partir de criterios o indicadores previamente definidos, por lo que es cada vez más frecuente y necesario que se desarrollen con una visión integradora (Galindo, 2008). Además, permite caracterizar un proceso e identificar posibles proyectos de mejora, la evaluación de dichas mejoras e incluso la evaluación de sus impactos (Juran, 2001).

En Cuba se han adoptado las normas ISO para los sistemas de gestión empresarial, es decir, las que establecen que las actividades de medición para la mejora de los procesos se deben realizar a partir de evaluaciones empleando indicadores de desempeño (ISO, 2018).

Esta investigación se ha realizado sobre la base del proceso de producción de una proteína terapéutica, específicamente una inmunoglobulina G (IgG) componente de una vacuna que se produce en una empresa biotecnológica cubana.

El estudio fue realizado en una fase inicial de desarrollo tecnológico a escala piloto, en el que tenían lugar un conjunto de manifestaciones negativas que afectaban seriamente la viabilidad del proceso productivo. En un esfuerzo por aumentar la eficiencia productiva, se deseaba avanzar en el conocimiento del proceso desde el punto de vista fenomenológico; de manera que, fuera posible identificar las manifestaciones negativas en el desempeño de este y proponer proyectos de mejora que condujeran a un producto de alta calidad y con el menor costo posible. Atendiendo a la situación anteriormente descrita, el objetivo de estudio fue identificar, a través de la evaluación del desempeño, un conjunto de proyectos que

permitan el incremento de la efectividad del proceso productivo.

MATERIALES Y METODOS

Para desarrollar la evaluación del desempeño del proceso productivo, se concibió una estrategia sobre la base de la integración del uso de herramientas de análisis de procesos y el diseño de un sistema de indicadores propios del proceso objeto de estudio. Esta estrategia se propuso como una metodología para la evaluación de este tipo de proceso productivo de naturaleza biotecnológica.

La misma consta de siete pasos, cuyo contenido se relaciona y describe a continuación: (i) descripción del proceso de producción, (ii) selección de indicadores de desempeño característicos del proceso, (iii) determinación de los indicadores de desempeño, (iv) evaluación del proceso a través de los indicadores de desempeño, (v) identificación de problemas por etapas productivas, (vi) jerarquización de los problemas detectados, (vii) identificación de proyectos de mejora.

Descripción del proceso de producción

Se realizó una descripción general del proceso productivo de forma tal que posibilitara la comprensión de cada etapa de este y permitiera conocer aspectos fundamentales para su análisis, tales como el equipamiento tecnológico empleado y su modo de operación; así como, las variables y parámetros fundamentales del proceso.

Selección de indicadores de desempeño característicos del proceso

Para la selección de los indicadores se realizó una búsqueda de información de diferentes fuentes sobre el desempeño técnico, económico y ambiental de la planta de producción. Se revisaron cartas tecnológicas, normas de materias primas, de almacenamiento de materiales y su manipulación, de actividades de mantenimiento, limpieza y reparación de equipos. Se revisó la información

contable de los centros de costos, detallando los gastos que se incurren en cada uno de ellos y la determinación de las pérdidas. Se identificaron los puntos críticos del proceso y se tomaron y analizaron referencias de la literatura especializada sobre procesos de igual naturaleza que el proceso en estudio. También, se consultaron a expertos sobre el tema y se revisaron los sistemas de indicadores de desempeño empleados en la gestión de organizaciones de referencia.

A partir de todos estos elementos se seleccionaron como indicadores técnicos el aprovechamiento de las capacidades disponibles, el rendimiento volumétrico de proteína (IgG), la productividad celular y el recobrado por etapas.

Como indicador económico, se seleccionó el costo unitario del producto y como indicadores ambientales el consumo de agua y el consumo de energía por unidad de producto. Como indicadores de calidad se seleccionaron los criterios de calidad del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) que se emplean en el sistema de gestión de calidad de la empresa; estas son pureza, pH, contenido de endotoxinas y actividad biológica.

Determinación de los indicadores de desempeño

Los indicadores que estaban incluidos en el sistema de gestión de la empresa se tomaron directamente de los registros habilitados para este fin en el Sistema de Gestión de la Calidad.

Los indicadores no incluidos en el sistema de gestión de la empresa fueron determinados tomando como base de cálculo los resultados de todos los ciclos fermentativos realizados durante un año de referencia. En este año tuvieron lugar siete ciclos fermentativos, pero dos de ellos se excluyeron del estudio, uno por contaminación y el otro por inconsistencia de la información de los registros de datos. Uno de los cinco ciclos del estudio se tomó como modelo de referencia por resultar el más

estable y eficaz del año bajo estudio.

Aprovechamiento de las capacidades instaladas (Aprov)

Se define como el porcentaje de la producción promedio anual de IgG con relación a la capacidad de producción de la planta (ecuación 1).

$$\text{Aprov} = \frac{\text{Producción anual}}{\text{Capacidad nominal}} \cdot 100$$

La capacidad nominal fue estimada teniendo en cuenta las productividades celulares y volumétricas que habían sido logradas en los estudios del proceso a escala de laboratorio. Su valor fue establecido en 50 kg/año.

Para determinar la producción anual se sumaron las masas de IgG obtenidas en los ciclos del año estudiado. La masa de IgG de cada ciclo del año (M_{IgG}) se determinó como el área bajo la curva del flujo másico a la salida del biorreactor vs el tiempo según la ecuación 2:

$$M_{IgG} = \int_0^t C_{IgG} q_0 dt$$

Donde:

C_{IgG} - es la concentración de IgG a la salida del biorreactor en cada instante de tiempo

q_0 - es el caudal volumétrico a la salida del biorreactor

Esta integral se resolvió aplicando el método numérico de los trapecios con el empleo de la función trapz del software MATLAB (The MathWorks Inc., 2020). Se observa que el flujo másico es el producto de la concentración (C_{IgG}) por el caudal volumétrico (q_0).

Rendimiento volumétrico (Rvol)

Este indicador se determinó por ciclo productivo a partir de la siguiente ecuación 3:

$$R_{vol} = \frac{M_{IgG}}{V_c}$$

Donde V_c es el volumen cosechado en el ciclo productivo.

Productividad celular (Pc)

La productividad celular se mide de manera instantánea y se define como la masa de IgG que produce una célula por unidad de tiempo. Generalmente se expresa en (pg/célula/día) y se puede determinar por la ecuación 4.

$$P_c = \frac{C_{IgG} q_0}{X_v V}$$

Donde:

X_v – es la concentración de biomasa dentro del fermentador (células/L)

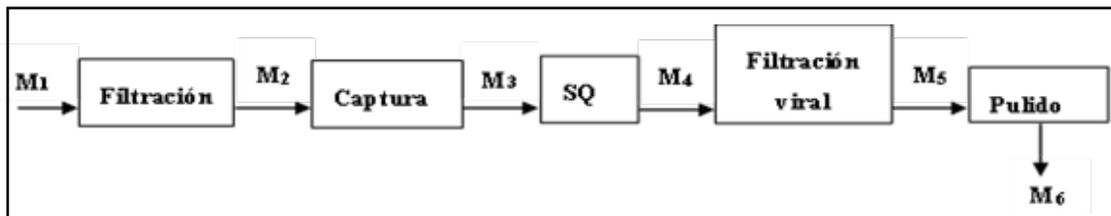
V – es el volumen del cultivo dentro del fermentador

Recobrado por etapas (R)

Se define como el porcentaje de proteína que se obtiene en cada etapa con relación al que entró a la misma y permitió evaluar el desempeño de la etapa de purificación. En el siguiente esquema de la Figura 1 se muestran las etapas de purificación donde ocurren pérdidas de proteínas (Filtración del sobrenadante, Captura, Filtración con membrana (S Q), Filtración viral y Pulido).

FIGURA 1

Etapas de la purificación donde existen pérdidas de proteína



Para los análisis del recobrado se tuvieron en cuenta los cinco ciclos de producción del año de referencia.

El recobrado del proceso de purificación global y por etapa se calculó según:

$$R = \frac{M_s}{M_e} \cdot 100$$

Donde:

R: es el recobrado (%).

M_e : es la masa de proteína que entra a la etapa o al proceso de purificación.

M_s : es la masa de proteína que sale de la etapa del proceso de purificación.

Consumo de agua por unidad de producto (CAU)

Este indicador se determinó tomando como referencia el número de bulbos producidos como unidad de producto:

$$CA_u = \frac{\text{Volumen de agua consumido}}{\text{número de bulbos producidos}}$$

Consumo de energía por unidad de producto (CE_u)

Igualmente, se determinó tomando como referencia el número de bulbos producidos:

$$CE_u = \frac{\text{Consumo eléctrico}}{\text{número de bulbos producidos}}$$

Costo unitario (C_u)

El costo unitario, tomando el bulbo como unidad de producto, es el indicador económico tenido en cuenta en el análisis. Para su determinación se partió de la ficha de costo del producto aprobada por la empresa y los datos fueron tomados de los registros primarios de la contabilidad.

Indicadores de calidad

Los indicadores de calidad previamente seleccionados (pureza, pH, contenido de endotoxinas y actividad biológica) fueron tomados directamente de los registros de control establecidos en el sistema de gestión de la empresa correspondientes al período en estudio. Con estos datos se realizaron gráficos de control, para verificar si cumplían con las especificaciones establecidas por la empresa.

Evaluación del proceso a través de los indicadores de desempeño

Este paso de la estrategia puede realizarse comparando los indicadores determinados con los calculados o los referidos en la literatura especializada para procesos similares. Para el caso bajo estudio, al no existir datos disponibles ni experiencia en procesos afines, la evaluación se realizó tomando como referencia el mejor escenario de la producción durante el año estudiado, de forma tal que se pudieron establecer criterios para evaluar el desempeño del proceso.

En el caso del rendimiento volumétrico (Rvol), existe una norma tecnológica a través de la cual se

realizó la caracterización del comportamiento de este indicador en los escenarios analizados.

Además de los propios indicadores de desempeño, para la caracterización también se realizaron análisis estadísticos de datos históricos, que incluyeron diagramas de dispersión, análisis de varianza, histogramas de frecuencia y estadísticos descriptivos. Para ello se utilizó el software Statgraphics (Statgraphics Technologies Inc., 2019).

Identificación de problemas por etapas productivas

Para el desarrollo de esta etapa de la estrategia se realizó un análisis comparativo entre los indicadores determinados y las normas y escenarios de producción incluidos en el estudio. Este fue realizado para cada operación de las etapas de fermentación y purificación, permitiendo identificar las áreas o puntos críticos del proceso productivo, reconocido por el deterioro de los indicadores de desempeño del proceso. Para la identificación acertada de los problemas se recurrió al conocimiento y experticia de los investigadores que participaron en esta investigación.

Jerarquización de los problemas detectados

La jerarquización de los problemas se realizó a partir de la valoración del impacto que tuvo el deterioro del indicador en el desempeño del proceso. Esto incluyó un análisis para identificar la naturaleza del problema y su posible impacto (técnico, económico, ambiental o social). Esta jerarquización se ejecutó de manera parcial, al no poder contar con un análisis completo por parte de la empresa en la que esta pudiera establecer las prioridades y las posibilidades en el enfrentamiento a los problemas identificados.

Identificación de proyectos de mejora

La proyección se realizó a partir del análisis de los problemas identificados, generando alternativas tecnológicas y seleccionando las mejores para su implementación, todo sobre la base de la posible ejecución de proyectos.

Teniendo en cuenta los problemas detectados durante las etapas anteriores de la estrategia, se identificaron los posibles proyectos de mejora, cuya ejecución conducirá a un incremento considerable de la efectividad del proceso, sobre la base del mejoramiento de los indicadores de desempeño determinados. La identificación de estos tuvo en cuenta el criterio de expertos en procesos biotecnológicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Descripción del proceso de producción

El proceso se inicia con la descongelación de un ampolla proveniente de un banco de células, la cual se somete a un proceso de expansión celular para posteriormente pasar a un biorreactor de 50 L de volumen efectivo con el objetivo de incrementar el volumen de biomasa. Posteriormente la masa celular es transferida al fermentador de 2 000 L de volumen efectivo que opera en modo perfusión con filtro rotatorio como dispositivo de retención de biomasa. Esta es la etapa limitante y fundamental del proceso.

El crudo generado en la fermentación es filtrado y pasa a la captura, primera etapa del proceso de purificación, que utiliza una tecnología en modo empacado. Después de la captura se desarrolla la llamada purificación intermedia, que incluye un paso de clarificación de caldo de cultivo, tres pasos cromatográficos en columna y un paso en membrana cromatográfica, una inactivación y una filtración virales, dos microfiltraciones hasta 0,2 μm y una etapa de ajuste de la concentración de polisorbato 80, utilizado como agente estabilizador. Luego de la etapa de captura y del proceso de purificación intermedia se realiza el pulido, de donde se obtiene el IFA que se envía hacia la planta de formulación y llenado.

Determinación de los indicadores de desempeño

Aprovechamiento de las capacidades instaladas

En la Figura 2 se representa el área bajo la curva del flujo másico vs el tiempo para cada uno de los cinco ciclos fermentativos exitosos del año. En cada caso se muestra el valor de la masa de IgG obtenida. La producción anual de IgG, que fue calculada como la suma de las masas producidas de los cinco ciclos, resultó ser de 15,22 kg aproximadamente.

A partir de esta producción anual se determinó que solamente se había logrado un aprovechamiento de la capacidad instalada de un 30,45 %. Si se tiene en cuenta que la capacidad nominal declarada es de 50 kg, se dejaron de producir en el año 34,78 kg de IgG.

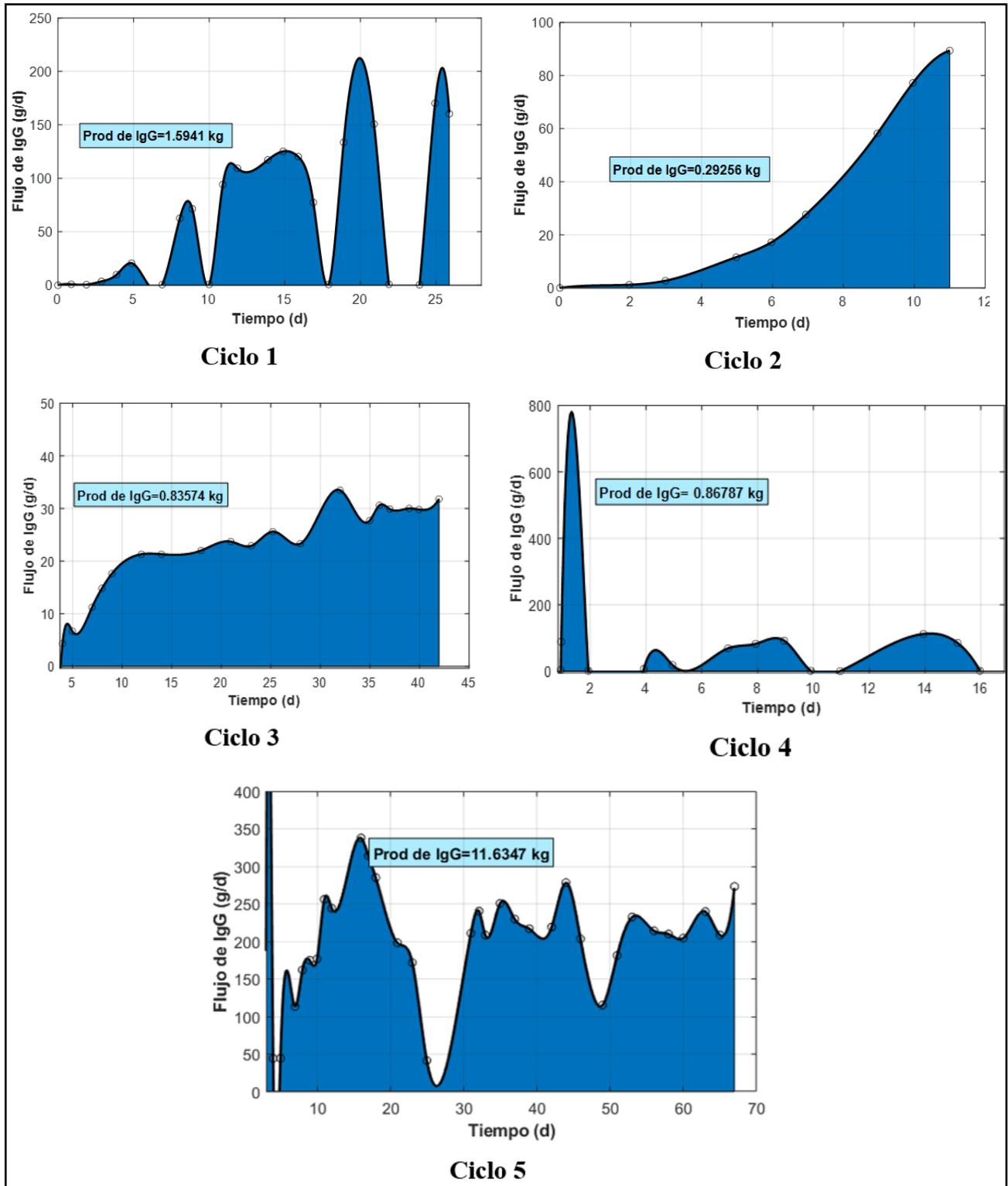
Considerando que la concentración de IgG en el bulbo de la vacuna es de 5 mg/mL y que este bulbo tiene un volumen de 10 mL, se determinó que con el desaprovechamiento de la capacidad instalada se dejan de producir 695 500 bulbos, que se considera una pérdida muy significativa teniendo en cuenta el elevado precio de este tipo de producto de alto valor agregado.

Además, se puede deducir que la baja producción alcanzada estaba directamente relacionada por la inestabilidad de los procesos fermentativos, las bajas concentraciones de IgG alcanzadas y los cortos tiempos de duración de las fermentaciones.

Se observa que solo en el ciclo 6 se alcanzaron flujos sostenidos de IgG superiores a 200 g/día y que su duración superó los 65 días, muy superior al resto de los ciclos (Fig.2).

FIGURA 2

Representación del área bajo la curva del flujo másico vs tiempo para cada ciclo fermentativo del año



El aprovechamiento de las capacidades disponibles del 30,45 %, calculado sobre la base de la capacidad nominal de 50 kg, se puede considerar como un cálculo conservador si se tiene en cuenta que existen reservas de capacidad. Para demostrar esta afirmación se estimó la capacidad potencial alcanzable en la planta operando bajo las condiciones del mejor ciclo productivo del año (ciclo 5), en el que se logró una producción de 11,63 kg de IgG. Al extrapolar el régimen productivo de este ciclo a todo el año, operándose con cinco ciclos durante 65 días por ciclo, para un total de 325 días anuales de operación, se alcanzaría una producción equivalente de 58,17 kg anuales de IFA. A recalcular el aprovechamiento de la capacidad sobre la base de esta capacidad potencial determinada, se obtiene como resultado que esta sería, para los efectos del año estudiado, de 26,17 % con una pérdida potencial aun mayor que la calculada para la capacidad nominal.

Rendimiento volumétrico

En la Tabla 1 se muestran los resultados de los rendimientos volumétricos obtenidos (R_{vol}) para cada uno de los cinco ciclos fermentativos. Según la norma tecnológica establecida por la empresa productora, el R_{vol} debe ser superior a 0,033 g/L. Como se puede apreciar en la Tabla, sólo en el ciclo 3 no se alcanza este valor, pero en el ciclo 6 se alcanza un valor de 0,187 g/L, siendo también el ciclo donde se alcanza un mejor resultado para este indicador.

TABLA 1

Rendimientos volumétricos obtenidos por ciclo fermentativo

Ciclo	(L)	(g)	(g/L)
1	28 000	1594,10	0,057
2	4 900	292,56	0,060
3	39 300	835,74	0,021
5	24 200	867,87	0,036
6	62 100	11 634,70	0,187

Como se evidencia, en el ciclo 6 se alcanza un valor 5,68 veces mayor que la norma establecida. Este elemento permite considerar que esta norma del sistema de gestión es poco rigurosa y que el sistema opera generalmente en condiciones alejadas de las óptimas o de alta productividad, algo que también indica que existen importantes reservas productivas.

Productividad celular

Con el análisis de varianza realizado, puesto que el P-valor de la prueba-F es menor que 0,05, se demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de productividad celular en los diferentes ciclos, con un nivel del 95 % de confianza. Se realizó la Prueba de Múltiples Rangos para clasificar los resultados por grupos homogéneos y determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras (Tabla 2).

TABLA 2

Pruebas de Múltiple Rangos para PC por ciclos

Ciclos	Casos	Media (pg/célula/día)	Grupos Homogéneos
5	8	6,455	X
2	25	6,677	X
3	17	7,450	X
1	18	11,561	X
6	35	15,199	X

Para el caso de los ciclos productivos 2, 3 y 5, no existen diferencias estadísticamente significativas entre sus medias. Se puede observar que en el ciclo 6 se alcanza una productividad 1,31 veces superior que el ciclo 1 y 2,2 veces mayor que el valor medio del resto de los ciclos. Por otro lado, estas productividades celulares que se logran en el proceso se consideran muy discretas teniendo en cuenta que, para sistemas de expresión similares al caso estudiado, internacionalmente se alcanzan valores entre 50-90 pg/célula/día (Becerra et al., 2012; De Jesus & Wurm, 2011; Gronemeyer et al., 2014; Swiech et al., 2012).

Recobrado por etapas

El análisis de varianza realizado para este indicador permitió demostrar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los datos de recobrado de todos los ciclos en las diferentes etapas, por lo que se puede trabajar con el valor del recobrado medio por etapas en el año de referencia.

En la tabla 3 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos del recobrado medio de cada etapa para los lotes purificados en la planta productiva durante el año en estudio. Estas etapas de purificación presentan claramente mayor estabilidad operacional que la etapa fermentativa.

TABLA 3

Estadísticos descriptivos del recobrado por etapas

Etapa	Media	Varianza	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Coefficiente de variación (%)
Filtración de sobrenadante	77,46	222,78	14,92	31,35	99,30	8,27
SQ	93,27	62,44	7,90	61,37	99,87	19,26
Filtración viral	97,02	7,28	2,69	88,88	99,98	2,78
Pulido	95,24	33,59	5,79	74,28	99,88	6,08

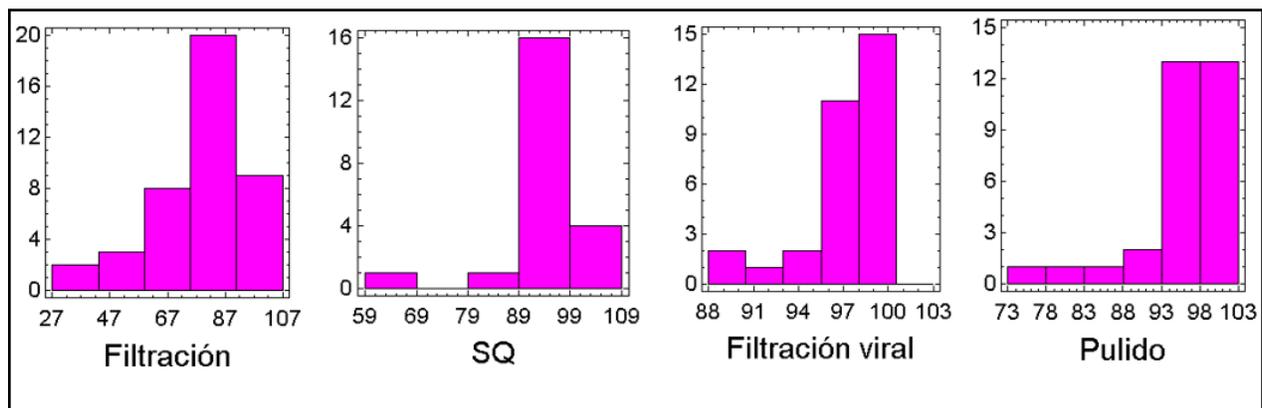
Como se puede observar, la etapa de Filtración de Sobrenadante es la menos estable, con una varianza muy superior al resto de las etapas. Esto se debe a la gran variabilidad de los datos de recobrado obtenidos, que oscilan entre un mínimo de 31,35 % hasta un máximo de 99,3 %.

comportamiento, se construyeron los histogramas de frecuencia (Fig. 3) correspondientes a las diferentes etapas de purificación a partir de los datos de recobrado del año. Con este análisis se demuestra que el proceso está descentrado y con alta dispersión de los resultados, indicio de que en ocasiones no se tiene un control efectivo de las variables del proceso.

Con el objetivo de analizar la tendencia en el

FIGURA 3

Histogramas de frecuencia de recobrado por etapas

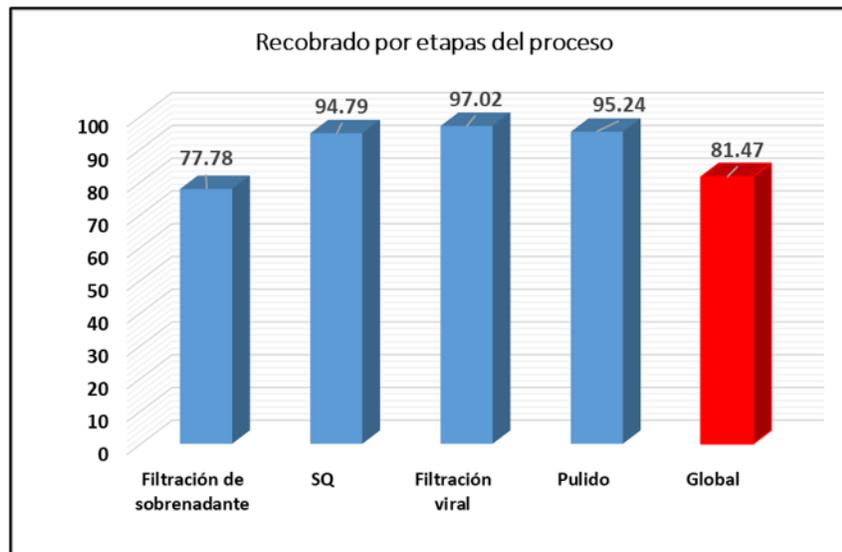


A pesar de lo anterior, los valores de recobrado se consideran de aceptables a muy buenos. El estándar de la industria para el recobrado en pasos de captura de proteínas de igual naturaleza al estudiado varía entre 70 y 95 % (Morejón, 2007). En el gráfico de barras de la Figura 4 se observan los valores del

recobrado medio por etapas y el recobrado global para el año en estudio. Como se puede observar, la etapa de menor recobrado es la de filtración del sobrenadante. El resto de las etapas (SQ, filtración viral y pulido) presentan recobrados superiores al 90 %, con una menor desviación de la media.

FIGURA 4

Recobrado medio por etapa de purificación y global



Indicadores ambientales

Los consumos de agua, energía y material gastable en la planta productora no se contabilizan de manera que estos puedan ser asociados directamente a un proceso o producto en cuestión, sino que se realizan de forma centralizada para toda la empresa. Esta realidad imposibilita determinar en qué medida las operaciones y etapas del proceso afectan el consumo de agua y energía, entre otros consumibles. No obstante, aplicando para el mejor ciclo (ciclo 6) un grupo de indicadores de consumo previamente determinados, se pudieron obtener los resultados que se muestran a continuación.

Consumo de agua por unidad de producto

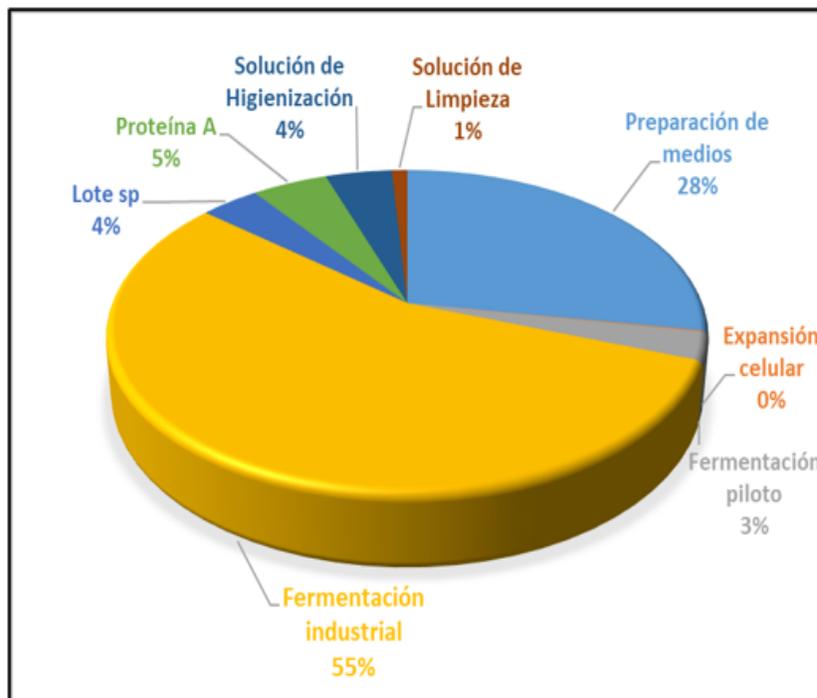
El consumo total de agua durante la producción de los lotes correspondientes al ciclo 6 fue de 246 141 L, mientras se produjeron con el resultado de dicho ciclo 232 694 bulbos del producto. Al aplicar la

ecuación 6 se determinó que el consumo de agua por unidad de producto es igual a 1,06 L/bulbo. Aunque no se encontraron referencias de la literatura para realizar un análisis crítico de este resultado para el tipo de proceso estudiado, se considera que no es muy negativo, independientemente de los esfuerzos que valdría la pena realizar para reducir este indicador en aras de minimizar el impacto ambiental del proceso. Por tal motivo, se realizó un análisis dirigido a determinar cuáles son las operaciones más consumidoras de agua y enfocar las acciones para reducir este consumo.

En la Figura 5 se muestra la prevalencia del desglose del consumo de agua que es suministrado a cada una de las etapas del proceso.

FIGURA 5

Prevalencia del desglose de los consumos de agua en las etapas del proceso



La etapa del proceso donde se consume la mayor cantidad de agua es la fermentación a escala industrial con un 55 % del total, mientras le sigue la etapa de preparación de medios con un 28 %. Estas dos etapas consumen el 83 % de toda el agua del proceso, resultando insignificante el consumo individual del resto de las etapas.

Con estos resultados se puede concluir que cualquier proyecto de mejora que se realice para reducir el consumo de agua del proceso debe incluir un estudio sobre las etapas de fermentación a escala industrial y la de preparación de medios.

Consumo de energía eléctrica por unidad de producto

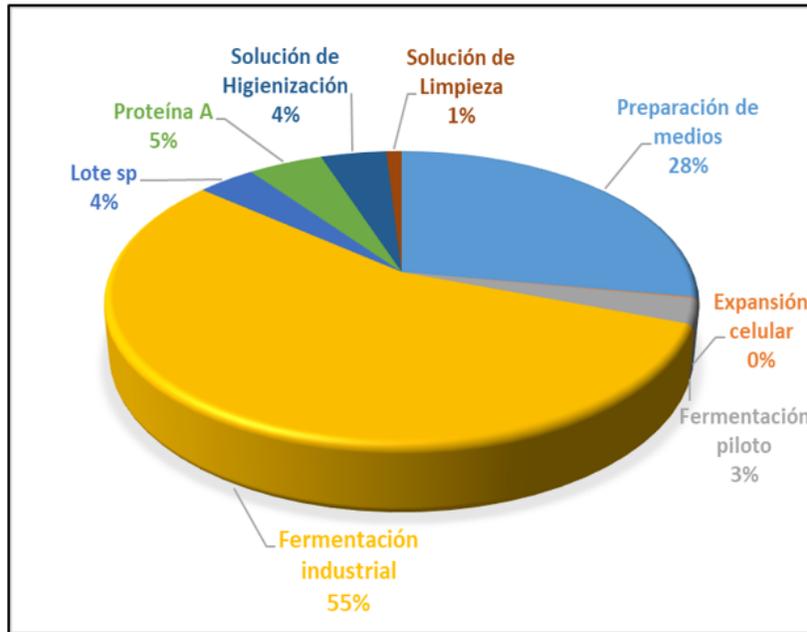
El análisis del consumo eléctrico se realizó de forma análoga al del consumo de agua.

El consumo eléctrico durante la producción de los lotes del ciclo 6 fue de 36 234 kWh. Al aplicar la ecuación 7 se determina que el consumo de electricidad por unidad de producto es igual a 0,156 kWh/bulbo.

En la figura 6 se muestran el porcentaje que aportan al consumo de electricidad cada una de las etapas del proceso. En este caso se puede observar que la etapa de preparación de medios es la que mayor consumo de electricidad presenta (51 %), seguida de la etapa de fermentación (26 %). Hacia estas dos etapas del proceso se deben enfocar los esfuerzos en cualquier proyecto de mejora dirigido a reducir el consumo de electricidad del proceso global.

FIGURA 6

Prevalencia del desglose del consumo de electricidad en las etapas del proceso



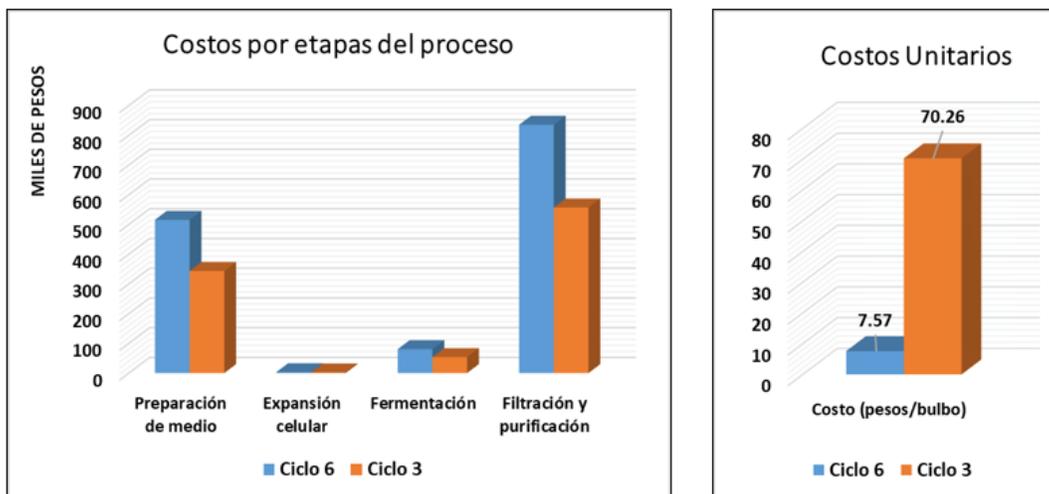
Indicador económico

Cálculo del costo unitario

Los elementos que afectan al costo unitario del producto se analizaron sobre la base de una comparación entre el ciclo fermentativo más productivo (ciclo 6) y el menos productivo, que su vez fue el único ciclo que incumplió con la norma de rendimiento volumétrico establecida por la empresa (ciclo 3). Luego, se tomaron los datos de la contabilidad según el centro de costo, para cada uno de los referidos ciclos (Fig.7).

FIGURA 7

Análisis comparativo de los costos por etapas entre los ciclos 6 y 3



En la Figura 7 puede observarse que los costos absolutos por etapas son mayores en el ciclo 6, que al ser más productivo, consume mayor cantidad de materias primas. Sin embargo, la proporción de cada uno de los gastos entre ambos ciclos permanece aproximadamente constante mostrando la gran importancia relativa que tienen los gastos variables en el proceso productivo.

En este caso, los costos del ciclo 6 son alrededor de 1,5 veces mayor que los costos del ciclo 3. Se observa también que los mayores gastos son inherentes a las etapas de filtración y purificación, en las que se consumen materias primas y materiales de altos precios.

Así mismo, se muestra que a pesar de los elevados gastos del ciclo 6, el costo unitario logrado en este ciclo es de 7,57 pesos/bulbo, un valor 9,3 veces inferior que el costo unitario de 70,26 pesos/bulbo que se alcanza en el ciclo 3.

Indicadores de calidad

Todos los indicadores relacionados con la calidad del producto final están incluidos en el sistema de gestión de la empresa y son monitoreados para cada uno de los lotes de producción.

A partir de la revisión de los registros de control establecidos, se pudo comprobar que cada uno de estos indicadores (pureza, pH, contenido de endotoxinas y actividad biológica) fueron cumplidos sin excepción en cada una de las mediciones realizadas.

Evaluación del proceso a través de los indicadores de desempeño

Basado en la comparación de indicadores para diferentes escenarios del período productivo el proceso se caracteriza por:

- Poseer bajo aprovechamiento de las

capacidades productivas disponibles en el periodo estudiado, entre un 26,17 y 30,45 %. Este bajo aprovechamiento está directamente relacionado por la alta inestabilidad del proceso fermentativo, las bajas concentraciones de IgG que se alcanzan en esta etapa y la corta duración de los ciclos fermentativos.

- A pesar de cumplirse regularmente con la norma técnica de rendimiento volumétrico, este indicador se considera como bajo durante la mayor parte de las fermentaciones, teniendo en cuenta, que para la mejor fermentación del periodo resultó ser 5,68 veces superior al valor establecido por la empresa. Estos resultados indican que el sistema opera generalmente muy alejado de las condiciones óptimas.
- La productividad celular alcanzada presenta alta variabilidad en el proceso y sus valores son muy discretos comparados con los obtenidos internacionalmente.
- A pesar de que el recobrado en las etapas de purificación alcanza valores aceptables, se evidencia una dispersión de los resultados que indica que en ocasiones no se tiene un control efectivo sobre las variables del proceso.
- Aunque se considera adecuado el consumo de agua del proceso global, las etapas de fermentación industrial y la de preparación de medios consumen alrededor del 83 % de toda el agua que se consume, siendo insignificante el consumo para el resto de las etapas del proceso.
- Aunque el consumo de energía eléctrica también se considera adecuado, las etapas de preparación de medios y fermentación son las mayores consumidoras, con el 77 % del total entre ambas.
- Las etapas de filtración y purificación son las que

- tienen mayor peso en el costo de producción, el que se afecta drásticamente por la diferencia de desempeño entre los diferentes ciclos productivos.
- El producto final cumple sostenidamente los requisitos de calidad establecidos en la norma de producto, pero la alta variabilidad de los resultados de las mediciones en etapas intermedias del proceso infiere problemas en los métodos y técnicas de medición implícitos en el sistema de gestión de la calidad.
5. Los costos de producción por concepto de consumo de materias primas y material gastable en las etapas de filtración y purificación son muy elevados.
 6. Los métodos y técnicas de medición y control de las variables del proceso, así como el sistema de indicadores de desempeño establecidos en el Sistema de Gestión de la empresa no garantizan la correcta evaluación del desempeño ni la mejora continua.

Identificación de problemas por etapas productivas

Después de reconocidas las manifestaciones negativas, reveladas en la evaluación del proceso a través del uso de indicadores de desempeño, se identificaron los siguientes problemas:

1. Existe insuficiente conocimiento sobre la dinámica y el comportamiento operacional de un sistema fermentativo continuo con perfusión. Esto ha imposibilitado establecer las condiciones de operación más adecuadas que garanticen estabilidad, alta productividad y un elevado aprovechamiento de las capacidades disponibles.
2. La calidad del banco celular y/o la composición y condiciones del medio de cultivo no garantizan una adecuada productividad celular, la cual es muy baja comparada con las productividades reconocidas internacionalmente.
3. No se conocen las causas de las pérdidas en la operación de filtración del sobrenadante ni la alta variabilidad en los resultados de esta operación y del resto de las operaciones de la etapa de purificación.
4. Existe un elevado consumo de agua y electricidad en las áreas de fermentación y preparación de medio en comparación con el resto de las áreas del proceso.

Jerarquización de los problemas detectados

En el presente trabajo la jerarquización se realiza parcialmente al estar limitado el establecimiento de prioridades por parte de la empresa.

A criterio de los investigadores se le otorga prioridad a la solución de los problemas que afectan más marcadamente los costos de producción y la productividad del proceso. De cualquier manera, se abordan todos los problemas identificados y se proponen proyectos de mejora que serán ejecutados posteriormente en el orden que establezca la empresa a partir de sus posibilidades técnicas, económicas y financieras.

Identificación de proyectos de mejora

A continuación, se relacionan en orden de prioridad, según el criterio de los autores de esta investigación, los proyectos de mejoras que ha sido identificados:

- 1) Realizar estudios en la etapa fermentativa enfocados a la optimización de las variables principales del proceso a partir de modelos cinéticos. Dentro de estas variables se pueden mencionar el factor de dilución, la temperatura, la transferencia de oxígeno, el régimen de alimentación de la etapa semicontinua en el arranque y la velocidad de agitación entre otros.
- 2) Estudiar el sistema de expresión con vistas a obtener cepas celulares de mayor

productividad y optimizar los medios de cultivo, de manera que proporcionen los requerimientos nutricionales de las células al menor costo posible.

- 3) Realizar estudios dirigidos a minimizar las pérdidas de proteína en la etapa de filtración del sobrenadante.
- 4) Ejecutar un proyecto de carácter organizacional dirigido a modificar dentro del Sistema de Gestión de la calidad de la empresa, el Sistema de Indicadores para la realización de la evaluación del desempeño del proceso y la gestión de la mejora continua.
- 5) Estudiar posibles alternativas tecnológicas y organizacionales dirigidas a minimizar los costos en las etapas de filtración y purificación, que incluyan la racionalidad en el empleo de materiales, la optimización de las compras, entre otras vías.
- 6) Implementar un sistema de medición del consumo de agua y electricidad para la planta, de forma tal que sea posible establecer un control sobre el empleo de estos portadores energéticos y estudiar su posible minimización

CONCLUSIONES

El procedimiento concebido y aplicado en este trabajo para la evaluación del desempeño de procesos de producción de proteínas por vía biotecnológica demuestra su capacidad para identificar problemas a partir de la determinación y reconocimiento del deterioro de los indicadores seleccionados y determinados durante la evaluación.

Se ha permitido generar un conjunto de proyectos que permitirá el incremento de la efectividad del proceso productivo. Este procedimiento ha permitido identificar brechas en el sistema de

gestión de la empresa y la necesidad de establecer sistemas de indicadores que reflejen de manera más precisas los elementos que pudieran garantizar la mejora continua del proceso productivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Becerra, S., Berriosa, J., Ossesb, N., & Altamirano, C. (2012). Exploring the effect of mild hypothermia on CHO cell productivity. *Biochemical Engineering Journal*, 60, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2011.10.003>
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Ysmael, B., & Mora, J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13(1), 11-29. doi:<https://doi.org/10.15517/rmucr.v13i1.37573>
- Campos, J., Hernández, A., & Orbe, Y. (2023). La importancia de la biotecnología en las ciencias de la salud: una revisión. *XIKUA Boletín Científico de la Escuela Superior de Tlahuelilpan*, 11(21), 4-8. <https://doi.org/10.29057/xikua.v11i21.9923>
- De Jesús, M., & Wurm, F. (2011). Manufacturing recombinant proteins in kg-ton quantities using animal cells in bioreactors. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.01.005>
- Galindo, P. (2008). El Análisis de Procesos en la búsqueda de tecnologías más limpias. (Tesis Doctoral, Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz).
- González, A., & Fillat, M. (2018). Aspectos metodológicos de la expresión de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. *Revista de*

- Educación Bioquímica*, 37(1), 14-27. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2018/reb181c.pdf>
- Gronemeyer, P., Ditz, R., & Strube, J. (2014). Trends in upstream and downstream process development for antibody manufacturing *Bioengineering*, 1, 188-212. doi: 10.3390/bioengineering1040188.
- Intelligence, M. (2023). *Mercado de proteína recombinante: crecimiento, tendencias, impacto de COVID-19 y pronósticos (2023 - 2028)* <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/recombinant-protein-market>
- ISO. (2018). ISO 9004: 2018. Gestión de la calidad. Calidad de una organización. Orientación para lograr el éxito sostenido. Ginebra, Suiza. <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:9004:ed-4:v1:es>
- Juran, J. (2001). *Manual de calidad de Juran* (A. G. Brage Ed. Quinta edición ed. Vol. 3). Madrid, España: McGraw-Hill.
- MINSAP. (2022). *Anuario estadístico de salud 2021*. La Habana <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>.
- Morejón, O. (2007). Evaluación del desempeño del proceso de purificación a escala productiva del anticuerpo monoclonal hR3. (Tesis de Maestría, ISPJAE).
- OMS. (2022). *Cáncer. Datos y cifras*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- OMS. (2023). *La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019*. <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- Statgraphics Technologies Inc. (2019). Statgraphics Centurion 19 (Version 19.04.0004) [Programa de computador]. Warrenton, VA, USA: StatPoint Technologies Inc.
- Swiech, K., Picanço, V., & Tadeu, D. (2012). Human cells: New platform for recombinant therapeutic protein production. *Protein Expression and Purification*, 84, 147-153. doi: 10.1016/j.pep.2012.04.023
- The MathWorks Inc. (2020). Matlab (Version 9.8.0.1323502 (R2020a)) [Programa de computador]. Natick, MA, USA: The MathWorks Inc.