



CARACTERIZACION E IMPLEMENTACION DE PROCESOS PARA LA CLARIFICACION VIRAL DE PRODUCTOS BIOTECNOLOGICOS UTILIZANDO TECNOLOGIAS ORTOGONALES.

Soria O. R¹., Rivera V²., Martinez M.², L. Olguin¹ Paniagua J. F¹. 1. Laboratorios Silanes Amores 1304 Col. Del Valle, CP 03100 México D.F. 2. Instituto Bioclon S.A. de C.V. Calz. De Tlalpan No. 427 Col. Toriello Guerra. CP 14050 México D.F.

Clarificación viral, biológicos.

Introducción. Actualmente más de la mitad de los productos biofarmacéuticos que se comercializan son producidos en células eucariontes, lo que genera la necesidad de desarrollar procesos con elevados rendimientos. Esta situación propició un crecimiento sin precedentes en la tecnología relacionada con la producción de biofarmacéuticos, específicamente en el desarrollo de líneas celulares altamente productoras, el diseño de medios de cultivos para alta densidad celular, fabricación de biorreactores con avanzados sistemas de control y modernos procesos de purificación que incluyen la implementación de nuevas tecnologías que, en su gran mayoría, se encuentran en proceso de evaluación para garantizar la seguridad de los productos generados a través de ellas. Un requerimiento crítico para la liberación y comercialización de productos biofarmacéuticos y biológicos es la seguridad, en este sentido la ausencia de virus es determinante para las agencias regulatorias internacionales incluyendo a la Food and Drug Administration y como principal referencia se encuentra la guía Q5A, publicada por la Conferencia internacional de Harmonización (ICH) en septiembre de 1998, donde se establecen los requerimientos mínimos para eliminar el riesgo de contaminación viral en productos biotecnológicos. La contaminación viral de productos derivados de células de origen humano o animal pueden generar enfermedades graves como la influenza, SIDA, hepatitis, herpes y poliomielitis, aunque existen algunos otros virus como Epstein-Barr, papilomavirus y retrovirus, es por ello que la regulación actual requiere de una combinación de métodos independientes totalmente diferentes entre sí, para garantizar la inactivación y remoción de virus con envoltura y sin envoltura. Se considera que existen tres etapas para la implementación de procesos de clarificación viral: que son la selección y compatibilidad de los métodos de inactivación y/o remoción viral, implementación de la metodología y el proceso de validación. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la caracterización de la nanofiltración y filtración de afinidad, en los cuales se evaluó la compatibilidad, la capacidad de desempeño y rendimientos durante el proceso de producción, para el desarrollo de un producto biotecnológico en proceso de registro sanitario en México y Estados Unidos. **Metodología.** El proceso consistió en la caracterización de cada una de las tecnologías, la evaluación de la compatibilidad y finalmente la evaluación del desempeño en la retención viral con modelos virales.

- 1. Caracterización de las tecnologías de proceso,** que consistió en la determinación de los parámetros críticos de operación así como la elección y desarrollo de metodologías analíticas que permitan evaluar los atributos de calidad del producto en proceso.
- 2. Evaluación de la compatibilidad de la tecnología con el producto,** en esta etapa se determinó la compatibilidad fisicoquímica y biológica de los filtros con el producto para verificar que no exista un efecto adverso en la seguridad, potencia, pureza e identidad del producto.
- 3. Determinación de la capacidad de retención de virus modelos,** Se determinó la capacidad de retención de virus bajo condiciones de operación establecidas en etapas anteriores y evaluadas con metodologías de líneas celulares estandarizadas

Resultados y discusión. Se demostró la compatibilidad y una elevada capacidad de retención de virus para cada una de las tecnologías evaluadas, por lo que se plantea la ejecución de la validación de proceso para generar un proceso robusto y altamente eficiente para la eliminación de carga viral.

Tabla No. 1. Resumen de la remoción viral para la evaluación de los filtros de adsorción.

| | Remoción de virus (Log10) | Recobro de virus (%) |
|------|------------------------------|-------------------------|
| MuLV | ≥4.72 | 0.2 |
| PRV | ≥4.13 | 18.2 |
| BVDV | ≥0.40 | 30 |
| PPV | ≥6.98 | 95.6 |
| HAV | ≥3.84 | 32.5 |

Conclusiones. El proceso de evaluación demostró resultados adecuados para la disminución de la carga viral por lo que se plantea la validación del proceso para someterlo a una aprobación por las agencias regulatorias nacionales e internacionales.

Bibliografía.

- Guidance for Industry Q5A Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. September 1998, ICH.
- Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products, WHO Technical report, Series No. 924, 2004,
- Virus Clearance Strategy Using a Tree-Tier Orthogonal Technology Platform, Suma Ray Klaus Tarrach, Biopharm International, Sep 2008.
- Walter JK, Nothelfer F, Werz W. Validation of viral safety for pharmaceutical proteins, Subramanian G, Ed. pp 56-98