

Monitoreo en línea (at-line) de producción de proteínas mediante dispositivo de bajo costo impreso en 3 dimensiones

Vidal, Ezequiel¹; Lorenzetti, Anabela S¹; Ceschan, Nazareth E^{2,3}; Domini, Claudia¹

¹INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Av. Alem 1253, 8000, Bahía Blanca, Argentina

²Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia (UNS). San Juan 670, 8000 Bahía Blanca, Argentina

³Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI, UNS-CONICET), Camino La Carrindanga km 7, 8000 Bahía Blanca, Argentina

Introducción

Los procesos que la industria farmacéutica utiliza para fabricar medicamentos están conformados por operaciones unitarias secuenciales, pero no continuas, siendo el producto de una operación la materia prima de la siguiente. Esta estrategia de trabajo por lotes (*batch*) hace que todo el proceso productivo sea lento, poco robusto e ineficiente para la escala industrial. En los últimos años, agencias regulatorias, como la FDA de Estados Unidos, han impulsado la transición de la producción en *batch* a la producción continua de medicamentos, evitando productos intermedios y acortando los tiempos de producción. Dentro de esta transición a la manufactura continua se ha reconocido que la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) [1] posibilita el ajuste de las variables involucradas en la producción a los requerimientos que los estándares de calidad exigen, sin necesidad de descartar un lote completo de un producto intermedio o terminado.

En particular, el uso de sensores ópticos es una herramienta PAT sumamente útil, debido a que permiten el monitoreo en tiempo real del proceso productivo con un tiempo de respuesta corto [2,3].

Por su parte, los desarrollos actuales dentro de la Química Analítica tienden a la utilización de instrumentación simple, económica, accesible y versátil. La impresión en 3 dimensiones (3-DP) ha brindado importantes contribuciones, permitiendo crear dispositivos adaptados a las necesidades de cada sistema [4,5].

En este trabajo, se propone la utilización de un dispositivo analítico obtenido por 3-DP para la determinación por nefelometría del contenido de proteínas en solución [6].

Desarrollo

El dispositivo de medición desarrollado incluye, como fuente de radiación, un diodo emisor de luz (LED) de color amarillo. La turbidez generada a partir de la precipitación de las proteínas con ácido sulfosalicílico 3% [7] permite la dispersión de la luz proveniente del LED, la cual es capturada a manera de fotografía con la cámara de un Smartphone. Este puede montarse secuencialmente en diferentes puntos de control de la línea de producción (ver Figura 1). El dispositivo se complementa con un sistema de análisis por inyección en flujo, el cual inyecta la muestra, contiene la reacción y canaliza el precipitado a la celda donde serán cuantificadas las proteínas. Las imágenes obtenidas se envían de manera inalámbrica a una computadora en la cual se procesan los datos y se obtienen los resultados.

Resultados

Ensayos preliminares utilizando albúmina como proteína modelo, han permitido correlacionar la intensidad de luz dispersada con la concentración en el rango 0,137-2,000 mg/L, obteniéndose un límite de detección (LOD) de 0,023 mg/L y un límite de cuantificación (LOQ) de 0,076 mg/L.

Conclusión

Los valores de LOD y LOQ demuestran que el sistema propuesto es sensible. De esta manera, el dispositivo desarrollado sería de utilidad para realizar controles de calidad en líneas de producción. Como ventaja adicional, el Smartphone puede utilizarse en diferentes puntos de control de la línea de producción, reduciendo aún más los costos del sistema de control propuesto.

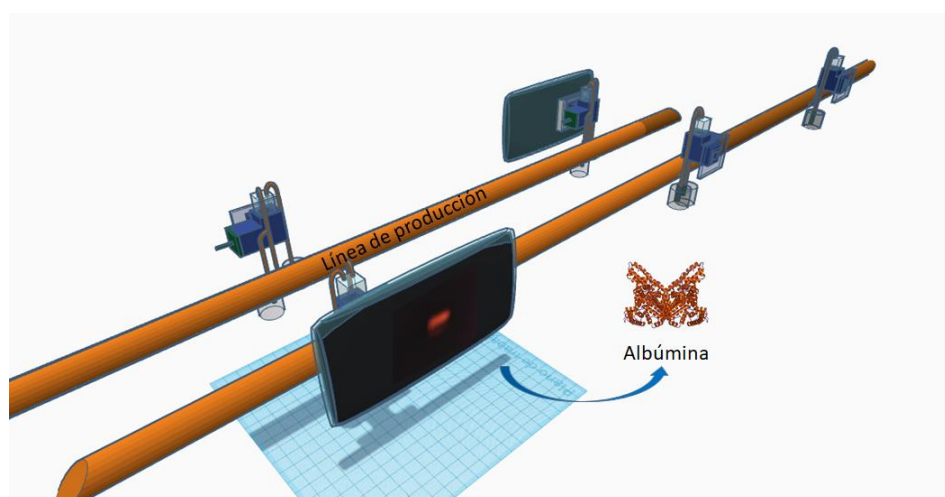


Figura 1: Ilustración del sistema de control propuesto en una línea de producción.

- [1] De Beer, T., Burggraeve, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J. P., & Vervaeet, C. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *International journal of pharmaceutics*, 417(1-2), 32-47 (2011).
- [2] Claßen, J., Aupert, F., Reardon, K.F. et al. Spectroscopic sensors for in-line bioprocess monitoring in research and pharmaceutical industrial application. *Anal Bioanal Chem* 409, 651–666 (2017).
- [3] Faassen SM, Hitzmann B. Fluorescence spectroscopy and chemometric modeling for bioprocess monitoring. *Sensors (Switzerland)*.15, 10271–10291 (2015).
- [4] Nesterenko, P. N. 3D printing in analytical chemistry: current state and future. *Pure and Applied Chemistry*, 92(8), 1341-1355 (2020).
- [5] Palenzuela, C. L. M., & Pumera, M. (Bio) Analytical chemistry enabled by 3D printing: Sensors and biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 103, 110-118 (2018).
- [6] Vidal, E., Lorenzetti, A. S., Aguirre, M. Á., Canals, A., & Domini, C. E. (2020). New, inexpensive and simple 3D printable device for nephelometric and fluorimetric determination based on smartphone sensing. *RSC Advances*, 10(33), 19713-19719.
- [7] Yalamati, P., Karra, M. L., & Bhongir, A. V. Comparison of urinary total proteins by four different methods. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 31(4), 463-467 (2016).