



**Matthias Angelmaier**

Product Manager Barrier Systems  
Bosch Packaging Technology, Crailsheim  
Matthias.Angelmaier@bosch.com

## SEGURIDAD ÓPTIMA PARA PROCESAR PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ALTAMENTE POTENTES

Los medicamentos fabricados biotecnológicamente son una de las tendencias farmacéuticas más importantes en los últimos años. Especialmente en la terapia de cáncer, la llegada de los conjugados anticuerpo-fármaco (advent of antibody-drug conjugates - ADCs por sus siglas en inglés) ha abierto la puerta a nuevas –y extremadamente prometedoras– opciones de tratamiento. Pero estos medicamentos son, de igual manera, altamente tóxicos. Una protección efectiva de los operadores y productos humanos entre sí, exige medidas especiales de seguridad. Por lo tanto, la demanda y –sobre todo– los requisitos para los sistemas de barrera, como los RABSs y aisladores cerrados, continúan creciendo.

Gracias los continuos avances científicos en el área de biotecnología, somos testigos del desarrollo pionero, en terapias contra el cáncer, trastornos autoinmunes, y enfermedades huérfanas (afectan a un número limitado de pacientes), entre otros. A su vez, el número de productos biológicos que tienen que ser producidos bajo condiciones extremadamente estériles está incrementando significativamente. Un área especialmente prometedora de I+D se centra en los conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs), pues ofrece un nuevo mecanismo activo al combinar los efectos específicos de los anticuerpos monoclonales junto con medicamentos tradicionales y altamente efectivos contra el cáncer.

### Seguridad óptima para las personas y el producto

Estos productos biofarmacéuticos combinan ciertas sustancias con anticuerpos, que a su vez se unen después a estructuras específicas, por ejemplo un antígeno superficial de una célula tumoral. De esta manera, los medicamentos como los antineoplásicos (o citostáticos) – sustancias naturales o sintéticas que inhiben el crecimiento celular– pueden penetrar en el corazón de la célula cancerígena como un caballo de



Troya, y pueden desarrollar su efecto quimioterapéutico. Como resultado final, no se hace ningún daño a las células sanas, y los efectos secundarios son, sustancialmente, menos pronunciados a diferencia de otras terapias contra el cáncer.

Dada la gran complejidad de estos nuevos productos biológicos, los requisitos de seguridad para la fabricación y llenado también se han vuelto más rigurosos. Los ADCs, por ejemplo, son particularmente potentes, estar en contacto con ellos es un riesgo crítico de seguridad para los operadores. A su vez, el operador es el primer factor de riesgo en términos de contaminación de producto. En consecuencia, es vital utilizar un sistema de barrera cerrada (RABS cerrado, aislador o aislante de contención) para estos medicamentos. En el sistema de sellado hermético, el operador y el área de procesamiento están completamente separados, y las puertas no

pueden ser abiertas durante la producción. Gracias a sus ciclos de bio-descontaminación automáticos, los aisladores pueden ser utilizados en Clase D o C (ISO 8) en los entornos de la sala limpia. Además, cuentan con su propio sistema de ventilación, el cual asegura no solamente el suficiente movimiento de aire, una temperatura y humedad estable, sino también una presión positiva constante en el área de procesamiento, la cual es la base esencial para un proceso de llenado aséptico.

### Un nuevo nivel de toxicidad

Los fármacos extremadamente potentes deben ser llenados siguiendo los criterios de Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practices* – GMP por sus siglas en inglés), y en un entorno seguro que cumpla con los requisitos de Medio Ambiente, Salud y Seguridad (*Environment, Health and Safety* – EHS por sus siglas en inglés). Ciertos valores umbral están destinados a garantizar que la salud del operador no se vea comprometida. Se cuantifican utilizando dos enfoques: el límite de exposición ocupacional (*Occupational Exposure Limit* – OEL por sus siglas en inglés), que es medido en microgramos por metro cúbico y se refiere a la concentración máxima permitida de una sustancia en el aire en el transcurso de un turno de 8 horas. Por otro lado, la franja de exposición

ocupacional (*Occupational Exposure Band* – OEB por sus siglas en inglés) define la toxicidad de una sustancia farmacéutica dada.

Por muchos años, una OEL de un microgramo por metro cúbico máximo ha sido considerada ser la concentración más alta permitida. Utilizando el Empire State Building en la Ciudad de Nueva York como un ejemplo, esto significaría que el todo el edificio no podría contener más de una vigésima parte de una cucharadita de la sustancia en cuestión. Hoy en día, estos requisitos son solo tan exigentes para un puñado de productos farmacéuticos, incluyendo los ADCs. Aquí, el objetivo es limitar la concentración de la sustancia a un rango de nanogramos por metro cúbico. Para conciliar efectivamente los requisitos de GMP y la seguridad del operador, se requieren medidas de seguridad más estrictas, las cuales afectan el diseño del aislador, sistemas de burbuja de aire, gestión del aire y procesos de limpieza (*Cleaning in Place*, CIP; y *Washing in Place*, WIP).

## Mejorando el diseño del aislador

Referente al diseño del aislador, un importante mejoramiento de seguridad puede ser implementado en los sellos de las puertas: un sistema de puerta de vacío especialmente diseñado ofrece un gran número de ventajas sobre sellos inflables, que son el estándar común en la industria. Además de varios sellos estáticos, un vacío activo asegura protección óptima para el producto y el operador en todas las condiciones de producción. La protección del operador es particularmente importante con respecto a los productos liofilizados, debido a que sus sustancias tóxicas están unidas en líquido, pero no en forma liofilizada. Por lo tanto, un liofilizado roto representa un riesgo para la salud del operador. Si, en el peor de los casos, uno o más de los sellos estáticos en las puertas del aislador falla, el vacío activo puede aún proteger al operador –aunque no se puede decir lo mismo para los sellos inflables.

## Conceptos de presión: un delicado acto de equilibrio

La entrada de contenedores –la mayoría de las veces, frascos usados con productos liofilizados– usualmente involucra una tabla rotatoria localizada en una sección separada del aislador. Como el área de alimentación es operado a una presión más alta que el área llenado tóxico, las sustancias altamente potentes no salen. El área adyacente de llenado y cerrado, donde los frascos son llenados y liofilizados, es especialmente crítica:

no se permite que escape aire del área contaminada. Para los procesos de descarga del liofilizador y de prensado, el aislador puede ser puesto en presión negativa según sea necesario. Como resultado, varios tipos de presión pueden ser empleados para diferentes productos, para satisfacer mejor los requisitos de ambas GMP (protección de producto) y EHS (protección del operador).

## Filtro de retorno de aire para una complejidad reducida

Para productos altamente potentes, se necesita un filtro adicional aparte del nivel de filtro H14 en la cámara de aislamiento: antes de que el aire regrese a la cámara y, potencialmente, contamine ésta, es vital que esté filtrado. Para prevenir contaminación del área UDAF, normalmente los filtros de cambio seguros en el área técnica son utilizados para filtrar la circulación de aire potencialmente tóxico –un enfoque que ha probado su valor en el curso de varios años–. Sin embargo, estos filtros ocupan una gran cantidad de espacio, son muy costosos, y extremadamente difíciles de reemplazar. Además, los conductos de retorno del aire deben ser limpiados. Por consiguiente, los fabricantes de productos farmacéuticos se encuentran buscando alternativas.

Una opción prometedora: filtros de retorno de aire. Estos pre-filtran el aire de escape, excluyendo la propagación de aerosoles altamente potentes, los cuales podrían, por ejemplo, ser liberados a través de un empaque dañado. Al integrar el filtro de retorno de aire en el conducto de retorno del aire, ambos espacios de instalación y el nivel de complejidad son reducidos al mínimo. El sistema del filtro puede ser abierto o cerrado totalmente automáticamente. Como resultado, el filtro puede ser rápida y fácilmente reemplazado sin la necesidad de utilizar una herramienta. Además, durante los cambios de filtro, el operador nunca tiene contacto directo con el medio filtrante que puede estar contaminado. El filtro se encuentra encerrado con seguridad en una unidad sellada –lo cual significa que este puede ser reemplazado sin presentar algún riesgo para la persona o para el producto.

## Cuanto menos es lavado, mejor

El proceso de limpieza (o lavado) para la solución del aislador representa otro proceso complejo, ya que este involucra varias áreas y etapas, de las cuales la mayoría deben ser realizadas manualmente en la cámara del aislador. Siempre que sea factible, la tendencia actual se dirige hacia la

automatización (parcial o total). Sin embargo, dados los contornos de la máquina, las características de las aplicaciones de aislamiento, esto es más complejo de lo que parece. Aquí vemos otra ventaja del filtro de retorno del aire: debido a que las sustancias se encuentran filtradas en el punto de uso, no hay necesidad de limpiar por separado los conductos de retorno del aire utilizando un equipo de limpieza. Al limpiar la cámara del aislador y la tecnología que se encuentra dentro de la misma, un objetivo es humedecer uniformemente todas las superficies; otro objetivo es utilizar los medios de limpieza lo menos posible, los cuales requieren de un tratamiento posterior de aguas residuales para fines especiales.

La limpieza externa de los contenedores ya llenados es otro caso, especialmente con productos farmacéuticos tóxicos, como los ADCs, las consideraciones de salud y seguridad no se detienen después del llenado. Los contenedores sellados podrían tener, potencialmente, restos de residuos de la medicación en su superficie, lo cual sería un peligro a la salud de cualquiera que lo haya tocado –desde el operador del equipo, hasta el personal de logística, los farmacéuticos y personal del hospital. Como tal, todas las líneas que procesan productos farmacéuticos de estas características deberían incluir, idealmente, una máquina de limpieza externa.

## La Compatibilidad es la clave

La demanda de ADCs y otros productos farmacéuticos de este calibre continuará creciendo en los próximos años. Aunque aún hay diferencias nacionales y regionales sobre los requisitos, lineamientos e implementación, una cosa es segura: la necesidad de sistemas de barrera para procesar estas sustancias de manera segura y fiable seguirá creciendo a nivel mundial. Cuando se trata de seleccionar el equipo apropiado, no solo el sistema de barrera en sí, pero también su compatibilidad con el resto de la línea, es un aspecto clave. Si todos los procesos –desde lavado y esterilización, hasta llenado y cerrado, a limpieza externa e inspección– son armonizados, esto resulta en menos puntos débiles. Y cuantos menos puntos débiles tenga un proceso, más fácilmente se asegura la protección de las personas y el producto. Además del equipo correcto, la formación correspondiente para los operadores de los equipos y un procedimiento operativos estándar (*Standard Operating Procedures* – SOPs por sus siglas en inglés) son esenciales, especialmente para productos bio-farmacéuticos nuevos, como los ADCs ◀