



# EL NUEVO ALIADO DE LAS TERAPIAS AVANZADAS, EL AISLADOR

Se conoce como medicamentos de terapias avanzadas o ATMPs (de sus siglas en inglés) a tres categorías de productos: La terapia celular, la ingeniería de tejidos y la terapia génica. Dentro de esta última podemos encontrar tres grandes bloques de medicamentos; los conocidos como productos de RNA, los vectores virales y finalmente las CAR-T cells.



**JAVIER ALONSO GÓMEZ,**  
Industrial Engineer. General Manager of Litek Pharma.



**ALEX GARCÍA,**  
Mechanical Designer. R&D Engineering Department. Litek Pharma.

## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, va incrementándose el número de indicaciones terapéuticas asociadas a las terapias avanzadas, pues con la llegada de este tipo de productos puede ponerse remedio a enfermedades que a día de hoy no presentaban cura. Esto hace que cada vez sea mayor el número de ensayos clínicos y medicamentos realizados en este ámbito, siendo, en muchos casos, el entorno hospitalario el responsable de producir, controlar y liberar este tipo de terapias, sobre todo aquellas donde la vida útil del producto es de horas o días (productos de terapia celular, ingeniería de tejidos y/o CAR-T cells).

## 2. RETOS EN LA FABRICACIÓN DE ATMPs

Los ATMPs son productos de base biotecnológica con un alto grado de innovación y que difieren en gran cantidad de aspectos de los medicamentos tradicionales; tanto es así, que, debido a las características intrínsecas de este tipo de productos, se ha generado una nueva parte dentro de la normativa GMP (Parte IV--Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada) específica para ellos.

Fundamentalmente se caracterizan por ser preparados inyectables, donde hablar de esterilidad resulta paradójico ya que en el caso de la terapia celular y la ingeniería de tejidos se están administrando células vivas o en el caso de los vectores virales donde se están administrando virus. A

todo ello, se le suma que la mayoría de este tipo de medicamentos no pueden ser sometidos a ningún tipo de esterilización terminal, ya que la viabilidad del producto puede verse altamente comprometida, por lo que, controlar el proceso de fabricación resulta fundamental en este tipo de medicamentos debido a que es la única manera de conseguir la ausencia de contaminación microbiológica externa en el producto terminado; la cual podría comprometer la salud de los pacientes.

A nivel de proceso productivo, una de las principales medidas a controlar para disminuir el riesgo de contaminación microbiológica externa es controlar el ambiente donde se producen este tipo de productos, siendo el aislador una de las mejores soluciones disponibles tanto para la producción a pequeña escala como a gran escala. No podemos olvidar que, debido a su corta vida útil, muchos de estos productos se liberan sin disponer de los resultados completos del test de esterilidad, lo que incrementa aún más el riesgo para los pacientes y, por tanto, producir dichos medicamentos bajo aislador implica directamente trabajar bajo un entorno completamente estéril, hermético y controlado.

## 3. SISTEMAS ABIERTOS VERSUS SISTEMAS CERRADOS

La Parte IV de las GMPs ya contempla la posibilidad de fabricar este tipo de productos bajo SISTEMAS ABIERTOS o SISTEMAS CERRADOS.



Aislador para líneas de llenado aséptico



Aislador terapias avanzadas



Aislador en contención



Aislador para carga y descarga de liofilizador a pequeña escala



Aislador test de esterilidad



Glove Tester



Aislador para líneas de llenado a pequeña escala



MTS

## Litek

Diseño y fabricación de aisladores y otras soluciones avanzadas, adaptadas a los requerimientos de cada proyecto.

- Aislador para líneas de llenado aséptico
- Aislador Terapias Avanzadas
- Aislador en contención
- Aislador test de esterilidad
- Aislador para carga y descarga de liofilizador a pequeña escala
- Aislador para líneas de llenado a pequeña escala
- Glove tester
- RABS (oRABS & cRABS)
- Sistemas de transferencia de materiales (MTS)

Litek Pharma  
Barrio Usilla 28, 48490 Ugao-Miraballes  
+34 946 959 930  
info@litek-pharma.com



litek-pharma.com

Sistemas Abiertos: los define como:

9.46. *Producción en un sistema abierto: En general, cuando el producto está expuesto al ambiente (por ejemplo, trabajando bajo flujo laminar), se requiere un área limpia crítica de grado A con un entorno de grado B para la preparación y el llenado aséptico.[1]*

Y los Sistemas Cerrados:

9.41. *Producción en un sistema cerrado, en un aislador, o en aisladores de presión positiva: Se acepta un entorno de grado D. [1]*

9.42. *Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo, la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, el régimen de desinfección, el proceso de transferencia y su integridad. [1]*

Incluye la mención a los Sistemas Cerrados: kits desechables, bolsas y fermentadores:

9.49. *La utilización de tecnologías como, por ejemplo, el procesamiento dentro de kits desechables estériles, la incubación en frascos, bolsas o fermentadores cerrados en un entorno de grado C, puede ser aceptable si se aplican medidas de control adecuadas para evitar el riesgo de contaminación cruzada (por ejemplo, un control adecuado de materiales, flujos de personal y limpieza). Se prestará especial atención si los materiales son posteriormente trasladados a un área limpia de grado superior.*

#### 4. ESPECIFICACIONES DEL AISLADOR

La definición más moderna de "aislador" y la más adecuada para un entorno ATMP es la utilizada en el glosario del nuevo Anexo 1 (Estériles) de las GMP (edición 22-08-22):

Aislador: Recinto con capacidad de bio-descontaminación interna repetible, con una zona de trabajo interna que cumpla con las condiciones de grado A y que proporcione un aislamiento continuo y sin riesgo de su interior frente al entorno externo (por ejemplo, el aire y el personal de la sala limpia circundante).

Se consideran dos tipos principales de aisladores:

- Aisladores cerrados: Separan el interior del aislador de la contaminación externa mediante el uso de sistemas de transferencia aséptica, evitando el uso de aberturas al entorno circundante, por lo que los aisladores cerrados permanecen sellados durante todas las operaciones.
- Aisladores abiertos. Permiten la entrada y/o salida continua o semicontinua de materiales durante las operaciones a través de una o más aberturas. Las aberturas están diseñadas para excluir la entrada de contaminantes externos en el aislador. (por ejemplo, utilizando sobrepresión continua).

Dada la criticidad de las operaciones asépticas a realizar en el entorno ATMP deberían considerarse siempre los aisladores de tipo "cerrado".

Por tanto, un aislador debe tener las siguientes especificaciones:

- Espacio cerrado, totalmente separado del entorno y del personal, con capacidad tanto para mantener un grado A en su interior, así como la realización de una descontaminación automática y repetible (es decir validable) y accesos asépticos para la entrada y salida de materiales.
- El grado A interno se consigue y mantiene a través de un sistema dedicado de ventilación con filtros HEPA, generalmente con flujo unidireccional en el que se integra un sistema de descontaminación automático, normalmente basado en sistemas de peróxido de hidrógeno.
- Separación completa del entorno y del personal; la manipulación necesaria de procesos, equipos y materiales se lleva a cabo a través de guantes, sistemas de manipulación a distancia o sistemas robóticos.
- Para la entrada y salida de materiales se utilizan esclusas con descontaminación, (generalmente por peróxido de hidrógeno) o sistemas de transferencia estéril: puerros RTP o Split Valves.
- Para la salida de residuos o materiales sucios usados, se suelen utilizar sistemas de tipo "continuous liner" más rápidos y económicos.
- La presión interna del aislador también se considera un parámetro crítico. En general el aislador de esterilidad, aunque sea de tipo "cerrado" debe mantenerse en presión positiva continua. Esta presión positiva colabora en el mantenimiento de la separación con el entorno y previene el efecto de posibles fugas accidentales como puede ser la rotura o punción de un guante o microfisuras en las juntas de hermeticidad.
- La estanquidad del aislador es un parámetro crítico, pero ninguna normativa GMP cuantifica el valor de la estanquidad requerida. Las ISO 14664-7 e ISO 10648-2 establecen cuatro clases en función de las tasas de fuga permitidas. (en porcentaje de pérdida de volumen por hora).  
Clase 1: 0.05% vol/h  
Clase 2: 0.25% vol/h  
Clase 3: 1.0% vol/h  
Clase 4: 10.0% vol/h

Normalmente se considera la Clase 1 como aisladores de muy alta contención para usos especiales, Clase 2 aisladores de contención para presión negativa; Clase 3 aisladores de esterilidad con presión positiva y Clase 4 aisladores no apropiados para uso farmacéutico. Sin embargo, no hay requerimientos GMP expresos de utilización de esta clasificación en el uso de aisladores para procesos farmacéuticos.

En la mayor parte de las aplicaciones ATPM utilizan aisladores de presión positiva, pero cuando se manipula

material biológico de riesgo es necesario mantener la seguridad del entorno y los operarios, por lo que el aislador debe trabajar en presión negativa, pero manteniendo el resto de las características de aislamiento: hermeticidad, puertos de transferencia aséptica, etc.

En un aislador cerrado, ya sea de presión positiva o negativa, es importante validar el mantenimiento de la estanqueidad, el nuevo Anexo 1 ya indica la necesidad de validar la estanqueidad en periodos regulares, sobre todo en la parte más débil del aislador que son los guantes. Esta validación debe hacerse al inicio y al final de la actividad. La envolvente del aislador y sus sistemas de transferencia también deben ser testados y validados en periodos regulares.

### 5. APLICACIÓN DEL AISLADOR EN LA FABRICACION DE ATMPs

Por ejemplo, uno de los productos más explorados dentro de los ATMPs es la obtención de células mesenquimales. Las células mesenquimales son células multipotentes mal conocidas como "células madre". Su proceso de obtención es fácilmente contaminable pues se trata de un proceso altamente manual, donde el riesgo de contaminación del producto por parte del ambiente y del operario es elevado, además al tratarse un producto vivo resulta imposible someter a éste a un proceso de esterilización terminal y se trata de un producto donde la vida útil del producto terminado oscila las 72 horas.

Los equipos utilizados en la obtención de células mesenquimales son centrifugas, incubadores de CO<sub>2</sub>, agitadores y microscopios ópticos invertidos. La tecnología del aislador permite la integración de los diferentes equipos en los lados registrables del mismo y en su parte inferior, y que tras un adecuado estudio de ergonomía permite un uso funcional de dichos equipamientos. En la figura 1, se puede observar un diseño básico de integración para la realización de cultivos celulares, siendo posible la realización en un mismo espacio de la obtención del cultivo primario, la expansión de éste y el posterior acondicionamiento farmacéutico. En particular con este diseño, se pueden resolver todas las fases del proceso de obtención de células mesenquimales, incluida la incubación y el control en proceso del crecimiento de los cultivos, sin necesidad de sacar éstos de un entorno A. El aislador ofrece un entorno Grado A, garantizado por la cámara del aislador que es estéril, al disponer de un sistema de descontaminación automático por vapor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que se aplica antes del inicio del proceso en vacío y por el flujo laminar que protege el entorno de trabajo.

Esto supone toda una serie de ventajas:

- La clasificación de salas limpias en la que ubicamos el aislador que puede ser Grado D.

- Ahorro energético frente a tener salas con clasificación B y C.
- Simplicidad de uso de las salas limpias.
- Ahorro y simplicidad en las vestimentas para los usuarios.
- Facilidad de colocación en los entornos hospitalarios.
- Disminución de la inversión inicial a realizar; pues no siempre es factible la construcción de salas limpias específicas para la fabricación de productos estériles, ni soportar su coste operativo para los hospitales.

Tal y como se ha comentado, la tecnología del aislador es modulable, de manera que en el caso en el que se desee realizar productos tecnológicamente más complejos, como por ejemplo CAR-T cells, las cuales al igual que el ejemplo anterior, son medicamentos donde el principio activo de éste es una célula viva, y la única diferencia que presenta con las anteriores es el tipo de célula y que éstas han sido genéticamente modificadas.

De tal forma que, en su proceso de producción, encontramos una parte de cultivo celular, similar a la del ejemplo anterior, y una parte de modificación genética de las células. En esta última parte es necesario contar con equipamiento específico para tal fin, siendo posible la cabida del mismo dentro de la tecnología del aislador de manera que podríamos disponer de un aislador dividido en dos módulos conectados pero independientes entre sí evitándose de este modo problemas de contaminación cruzada y controlándose los potenciales riesgos asociados a la terapia génica, pues no podemos olvidar que estamos hablando de organismos modificados genéticamente de manera que la tecnología del aislador permite proteger tanto al producto como al propio operario.



Figura 1: Aislador Terapias Avanzadas para producción de células mesenquimales, con equipamiento integrado.





Si bien es cierto que el aislador es un sistema cerrado hermético y estéril, para la fabricación de cualquier producto es necesario introducir diferentes tipos de materiales que provienen del exterior dentro de éste. Haciendo hincapié en este aspecto, los aisladores disponen de un sistema de entrada de utensilios a través del Airlock o SAS de paso; donde se realiza un ciclo de desinfección validado, por ejemplo, por vapor de peróxido de hidrógeno. La salida de materiales podrá realizarse a través de mismo Airlock o SAS.

Por otro lado, es importante destacar que los materiales de partida utilizados en los ATMPs suelen ser materias vivas, bien tejidos biológicos, fluidos corporales o entidades víricas; las cuales deben introducirse al aislador de tal manera que podamos desinfectar el exterior del envase de la muestra, sin comprometer la materia viva que aloja. Para ello se debe de desarrollar una estrategia de desinfección adecuada, con los biocidas adecuados y respetando las normas GMP en lo que a transferencia de materiales se refiere. Finalmente, la salida del aislador puede ser de dos tipos, una específica para residuos y otra para el producto terminado. Los residuos del proceso pueden ser eliminados fácilmente a través de una salida por bolsa continua; lo que permite a través de un puerto de acceso rápido, sacar de forma segura todos los residuos generados, pues no podemos olvidar que se trata de residuos biológicos. La salida del producto terminado puede realizarse a través del airlock o puertos RTP.

Otra de las particularidades y ventajas del aislador es que requieren un espacio muy limitado; pues bien es cierto que para entrar en una zona Grado A, se debe pasar por

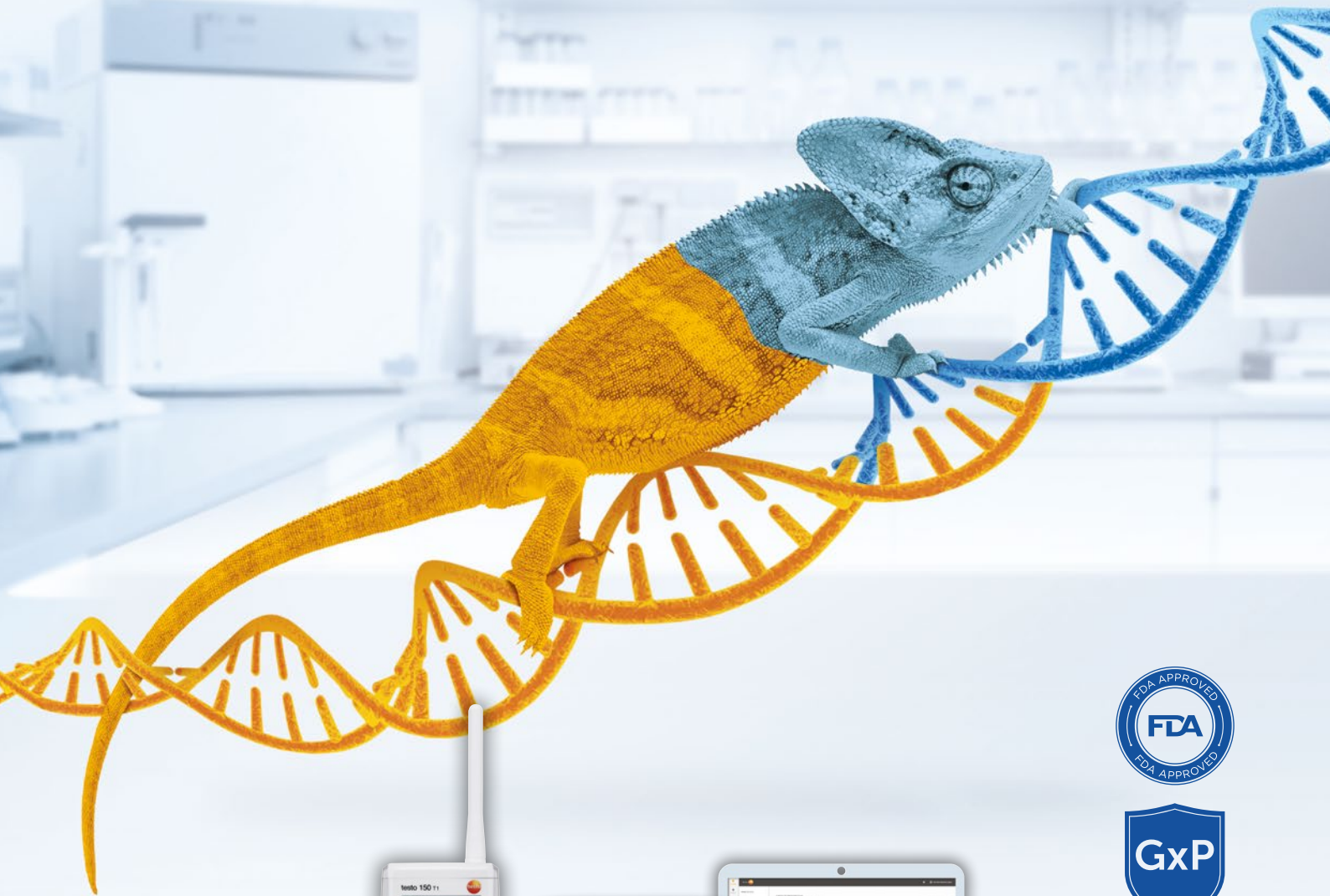
diferentes tránsitos de grado D a C, de C a B y de B a A, siendo esta la secuencia de pasos la que vemos en las salas blancas, las cuales son instalaciones que requieren un gran espacio dentro de un edificio ya construido. Este aspecto es realmente importante en los ATMPs, pues como se ha comentado, la fabricación, control y liberación de este tipo de productos suele estar muy ligada al entorno hospitalario, donde disponer de espacios útiles de ampliación resulta un reto para la gerencia de los mismos. En cambio, en un aislador se puede lograr un grado A en un entorno grado D, lo que supone para el personal un solo paso de vestuario.

A priori, no hay duda de que, si pudiéramos hacer todos los procesos en sistemas cerrados, estaríamos más cerca de poder garantizar la seguridad de este tipo de productos. Es, por tanto, necesario el estudio pormenorizado de cada proceso, analizar los riesgos y seleccionar los métodos de mitigación adecuados para poder diseñar procesos de producción que eviten la contaminación del producto.

### **Bibliografía:**

- [1] Parte IV. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada. REAL DECRETO 477/2014, de 13 de junio.
- [2] Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (22-08/22).
- [3] ISO 14644-7 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments).
- [4] ISO 10648 Containment Enclosures.

Be sure. **testo**



# Máxima flexibilidad y precisión.

El sistema de monitorización de condiciones ambientales testo Saveris 1 se adapta de forma óptima a las necesidades más exigentes.

Compatible – Seguro – Modular

[www.testo.com](http://www.testo.com)