Reportaje



Desde la idea hasta la madurez del mercado

Bosch desarrolla la máquina de llenado y cierre ARF 1010 para Fraunhofer ITEM

Bosch Packaging Technology

Construcción compacta y flexibilidad son las palabras clave más relevantes cuando se trata de instalaciones para la fabricación farmacéutica y el desarrollo de lotes mínimos de productos parenterales. Además, si la instalación debe ser capaz de llenar productos farmacéuticos en diferentes medios de embalaje, la oferta disponible en el mercado es más bien escasa. En este sentido, el Fraunhofer ITEM y Bosch Packaging Technology han desarrollado conjuntamente la máquina de llenado y cierre ARF 1010 que se va a utilizar ahora en la biotecnología farmacéutica del Fraunhofer ITEM en la localidad alemana de Braunschweig

El departamento de biotecnología farmacéutica del Instituto Fraunhofer de Toxicología y Medicina Experimental (abreviado ITEM, por sus siglas en alemán) se dedica, desde hace 20 años, al desarrollo de sustancias activas biofarmacéuticas. Desde enero de 1997, el instituto dispone de una autorización de fabricación según el artículo 13 de la AMG (ley alemana sobre medicamentos) para sustancias activas biofarmacéuticas, ampliada en abril de 2010 con el llenado aséptico manual de medicamentos

en investigación clínicos de grandes volúmenes. Con la ampliación del departamento de biotecnología farmacéutica en el campus del Centro Helmholtz de Investigación de Infecciones ubicado en Braunschweig, el Instituto Fraunhofer ha creado ahora también las condiciones preliminares en cuanto al espacio para el llenado estéril de pequeños volúmenes de medicamentos en investigación. Según los requerimientos del anexo 1 de la guía GMB de la UE para la fabricación aséptica, en el área de flujo

laminar (LF, corriente laminar) pueden llenarse lotes pequeños de medicamentos, especialmente medicamentos en investigación de las fases I y II.

LA IDEA: UNA INSTALACIÓN DE LLENADO COMBINADA

En septiembre de 2013 se inauguraron las nuevas instalaciones del área de biotecnología farmacéutica del Fraunhofer ITEM. Estas instalaciones cuentan, por ejemplo, con un recinto estéril de la clase B para el llenado de medicamentos en investigación en viales y ampollas con tamaños de lote muy pequeños que van desde menos de 1.000 hasta 3.000 unidades. "Con nuestra competencia técnica acumulada a lo largo de los años y la nueva plataforma tecnológica cerramos la brecha entre la investigación preclínica y el desarrollo clínico. Somos optimistas. Y es que nuestra actual oferta va a acelerar el desarrollo de muchos de los futuros biofarmacéuticos, por lo que resulta de gran interés para la industria, pero especialmente para los nuevos candidatos biofarmacéuticos de las instituciones de investigación públicas", afirma el responsable de biotecnología farmacéutica, el doctor Holger Ziehr. Con motivo de la inauguración también se ha presentado la nueva máquina de llenado y cierre ARF 1010 de Bosch Packaging Technology que es el resultado del primer proyecto común entre el Fraunhofer ITEM y Bosch.

"El Fraunhofer ITEM pretende facilitar a sus clientes un rápido acceso a medicamentos biofarmacéuticos estériles en investigación. Para ello necesitamos una solución capaz de trabajar eficazmente incluso con lotes mínimos y diferentes recipientes. Nuestra idea era una instalación combinada que permitiera llenar y cerrar viales y ampollas en un mínimo de espacio, de forma eficaz y cumpliendo estrictamente el anexo 1 de los requerimientos en materia de asepsia de la AMG y los requerimientos S2 del reglamento sobre seguridad en ingeniería genética (GenTSV)", resume el doctor Holger Ziehr. "Nosotros somos del sector de sustancias activas y hasta ahora no habíamos tenido ninguna experiencia con este tipo del llenado. Rápidamente nos dimos cuenta de que el mercado apenas nos proporcionaba soluciones", explica la doctora Luma Baydoun, responsable de control de calidad del Fraunhofer ITEM. Los responsables del proyecto tuvieron una primera reunión con Bosch Packaging Technology en la Interpack 2008, lo que supuso la primera piedra para esta colaboración tan exitosa.

EL RETO: LA ESCASEZ DE ESPACIO

En paralelo a los trabajos de reforma en el emplazamiento de Braunschweig se organizaron las primeras reuniones de planificación entre los nuevos socios de proyecto. "Un reto muy especial era la necesidad de alojar nuestra nueva instalación de llenado y cierre en el edificio existente y conectarla a la instalación de sustancias activas,



por lo que las capacidades de espacio disponibles eran limitadas", explica el doctor Ziehr. La ventaja de que los trabajos de reforma y las reuniones con Bosch coincidieran en el tiempo ha sido la siguiente: la nueva ARF 1010 se ha adaptado exactamente al nuevo concepto de espacio, aprovechando de forma óptima el sitio disponible. Gracias a la estrecha colaboración con el Fraunhofer ITEM, los miembros del equipo han podido establecer varios principios de diseño, como flexibilidad, posibilidad de transformación y ahorro de espacio.

"Solo una maqueta de madera o mockup permite detectar si los conceptos elaborados en la mesa de dibujo durante sesiones de lluvias de ideas o creados junto con los usuarios pueden hacerse realidad", explica Tobias Göttler, el gerente de productos de Bosch Packaging Technology. Principalmente los requerimientos especiales con respecto a medios de embalaje, bombas, clases de recinto estéril y encarenado se han ido especificando en detalle en la maqueta y los conocimientos se han integrado directamente en el trabajo de desarrollo. "En la fase temprana del desarrollo, la cooperación entre desarrolladores de hardware y software, operarios y modelistas ha sido especialmente importante para poder comprobar con la ayuda de los usuarios si el proyecto era capaz de cumplir con las necesidades del día a día", explica Göttler. Para el procesamiento de sustancias activas, como virus, bacteriófagos y agentes biológicos, las instalaciones de llenado estériles convencionales no son suficientes. Es por ello que la ARF 1010 del Fraunhofer ITEM está equipada con un RABS (Restricted Access Barrier System) y un encarenado

www.pharmatech.es PHARMATECH 47

LF. El recinto estéril B se alimenta al 100% de aire fresco. Para la descontaminación de los agentes biológicamente activos es necesario fumigar el recinto estéril con peróxido de hidrógeno $({\rm H_2O_2})$, por tanto, la instalación debe ser muy robusta.

EL ENFOQUE: LLENADO Y CIERRE

Debido a las restricciones del espacio, el Fraunhofer ITEM decidió asignar a socios externos algunos de los pasos previos al proceso de llenado. El tradicional llenado aséptico se divide en tres zonas: carga y lavado, esterilización y despirogenización, y llenado y cierre. Braunschweig se centra en la zona 3 y para las otras dos zonas se han buscado nuevos socios de cooperación del sector de producción de medios de embalaje. Uno de ellos es la empresa Nuova Ompi, ubicada en el Norte de Italia, que está especializada en embalajes primarios farmacéuticos de vidrio y que ya ha colaborado con Bosch en proyectos anteriores. La línea de productos EZ-fill™ de Nuova Ompi proporciona al Fraunhofer ITEM viales estériles y libres de pirógena listos para el llenado. La eliminación de la carga potencial de los recipientes de vidrio que realiza la EZ-fill™ facilita los procesos de producción y aumenta la flexibilidad del proceso de llenado. Los recipientes con una capacidad de diez mililitros llegan al laboratorio de Braunschweig embalados con total seguridad en una bandeja de plástico. Esta bandeja de plástico está sellada con una tapa de Tyvek y protegida adicionalmente con un doble Steribag.

Los viales esterilizados previamente son introducidos en la zona del recinto estéril de la clase B. Desde aquí llegan a través de una tapa de entrada al RABS, donde el operario interviene con guantes para quitar manualmente el embalaje de Tyvek. A continuación, la máquina de llenado y cierre de Bosch procesa 36 viales por minuto con el sistema de llenado por bomba de manguera de un puesto. La continua carga posterior se realiza mediante una entrada inclinada. A través de un tornillo sinfín de separación, los recipientes llegan a la rueda de estrella circunferencial que funciona de forma cíclica y que los va transportando de forma especialmente cuidadosa, respetando el LF, a través de la estación de trabajo. Después del llenado a través de la bomba peristáltica, la estación de introducción de tapones integrada se encarga de colocar un tapón y de realizar el rebordeado. Las bandejas vacías se traspasan a un almacén especial y los viales no utilizables pasan a la salida de productos no conformes.

EL TRUCO: LA TRANSFORMACIÓN FLEXIBLE

Todas las piezas de formato del sistema de transporte pueden reequiparse sin herramientas en un mínimo de tiempo para el llenado de ampollas. "Hemos querido contar también con un medio de embalaje primario, en concreto, el vidrio estándar de oro, ya que los tapones de



goma no solo implican la pregunta a direccionar de los lixiviables*, también ciertos riesgos como la absorción de diferentes componentes de formulación", explica el Doctor Ziehr. Es por ello que en la ARF 1010 utilizamos tanto ampollas abiertas como también ampollas de aplicación por llama de vidrio. El tornillo sinfín de separación de marcha continua las separa en la instalación y las traspasa a la rueda de estrella, donde en función de la necesidad se realizan la apertura, la fumigación, el llenado y el cierre. La regulación de llama de la ARF 1010 puede reproducirse por completo. La estación de cierre de ampollas, la aspiración de llama y la cámara de eliminación para las puntas de ampolla están dispuestas de tal modo que no repercuten sobre la corriente laminar. La ARF 1010 dispone de diferentes estaciones de fumigación seleccionables para la fumigación previa, posterior y de cierre de los viales y de las ampollas con nitrógeno (N2).

En el laboratorio de Braunschweig, la ARF 1010 puede verse claramente detrás una pared con ventanas de cristal y muestra los procesos de forma transparente a los clientes potenciales. Un vídeo de formación producido conjuntamente y la participación conjunta de los socios de proyecto en conferencias especializadas y simposios como, por ejemplo, el Día Farmacéutico de Crailsheim 2013, un evento de un cliente de Bosch, así como las futuras presentaciones en eventos nacionales e internacionales del sector manifiestan que todas las partes involucradas están satisfechas con el resultado: basándose en la necesidad del Fraunhofer ITEM por una instalación para el llenado de viales y ampollas en pequeños tamaños de lote, Bosch ha creado una serie de instalaciones que se han ido perfeccionando constantemente desde el comienzo del proyecto y que se seguirá ampliando.

Fuentes

Bosch Packaging Technology: www.boschpackaging.com Fraunhofer ITEM: www.item.fraunhofer.de Nuova Ompi: www.ez-fill.com; www.nuovaompi.com

48 PHARMATECH Mayo/Junio 2015 • nº 15

^{*} Lixiviables: sustancias que se "lixivian" de los elastómeros, plástico o revestimientos para sistemas de cierre de contenedores en contacto con la formulación.