



# Un nuevo sistema de incubación y gestión de los cultivos de células

## Superar los límites de los procesos actuales en los procedimientos de medicina regenerativa

**Mario Bielsa**

Sales Area Manager de Comecer

**Marco Fadda**

Regenerative Medicine and Pharmaceutical Compounding Manager de Comecer

La producción en masa de los productos de terapias avanzadas sigue siendo un reto solo parcialmente resuelto y en evolución. En frente de la extrema variabilidad inherente en el concepto de procedimiento de célula, la fatiga del operador es crear las condiciones estables para el crecimiento que asegure la reproducibilidad y robustez del procedimiento.

Si en los procedimientos individuales ha alcanzado un grado suficiente de confianza, la transición de un sistema de cultivo individual en una producción en masa no es trivial, ya que una solicitud de aumento de los resultados, los volúmenes de una solicitud de los espacios clasificados adicionales, a menudo imposibles de asegurar, en cualquier caso resulta extremadamente cara.

Además de eso, un enfoque comercial pone de relieve una solicitud de la eficiencia, que se traduce en cada vez mayor atención a la flexibilidad, modularidad, para reducir

costes. La solución propuesta presenta un sistema modular integrado (+ aislador incubadora) de la manipulación aséptica y la expansión de los cultivos celulares.

Este sistema cumple con los requisitos de seguridad más estrictos, es modular, ampliable y permite, con miras a la producción en masa, para superar el concepto de la sala limpia, lograr reducciones significativas en los costes de fabricación de los medicamentos de terapia avanzada.

El tema de la medicina regenerativa, y, por lo tanto, de temas como ingeniería de tejidos, terapia génica, las células madre y cuestiones similares, es cada vez más un tema de investigación, ingeniería y fabricación, y ahora ha cruzado la frontera de solo los iniciados, a ser también, aunque con diferentes matices y significados, un objeto de la opinión pública.

En resumen, un ATMP consiste en una preparación de células cuyo origen es una muestra de tejido humano. Se

trata como un medicamento, ya que el objetivo último es la administración terapéutica para el paciente. Preparaciones de células se clasifican en: autólogo, para definir los preparativos para el que el donante y receptor son la misma persona, y heterólogos para indicar el caso en el que el donante y el receptor son diferentes personas.

La producción de medicamentos de terapia avanzada (*Advanced Therapies Medicinal Products*) está regulada por la legislación europea y, en particular, en "los anexos 1 y 2" de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Todos los fabricantes tienen que seguir estas reglas con el fin de obtener la autorización de comercialización en la UE.

Un ATMP es una preparación de células, que se origina a partir de una retirada de tejido humano, para uso en la administración al paciente con fines terapéuticos. En el paso de pequeñas producciones individuales hasta grandes producciones, el escenario cambia, y por la obtención de resultados y procedimientos de trabajo repetibles para casos individuales, son varias las dificultades que aún limitan la aplicación masiva de estas tecnologías.

### FACTORES FUNDAMENTALES PARA EL ÉXITO DEL PROCESO

#### Esterilidad

Independientemente de las normativas, es evidente que un medicamento de origen celular, destinado a ser reimplantado en un paciente, debe ser estéril y no puede someterse a la esterilización final, pero debe mantenerse como tal hasta que se implante en el paciente.

#### Reproducibilidad

La obtención de reproducibilidad no es tan obvia cuando se trata de cultivos celulares. A pesar de que el protocolo es el mismo, las características peculiares de cada in-

dividuo deberán garantizar que los resultados obtenidos pueden diferir de las expectativas, a pesar de que las condiciones en "el entorno" sean las mismas.

#### Robustez

La robustez de un procedimiento se entiende como la capacidad de resistir las perturbaciones y de mantener la integridad. Si se altera el proceso, se vuelve rápidamente a las condiciones de trabajo planificadas. En el caso de cultivos de células, esto implica condiciones "en el entorno" estables, listos para un rápido retorno a las condiciones iniciales y la prevención de la aparición de posibles perturbaciones.

#### Coste-beneficio

¿Los sistemas nacionales de salud serán capaces de cumplir con la demanda y el impacto económico de las nuevas terapias?

#### Principales problemáticas

En este escenario, se destacan tres aspectos diferentes:

- Gestión de pacientes múltiple.
- Escalabilidad del proceso.
- Los costes de producción.

Vamos a tratar de exponer si hay soluciones que puedan favorecer el acceso a un tratamiento por parte de un alto número de pacientes, garantizando la calidad del proceso y reduciendo los costes de producción.

#### Cómo se llega a un medicamento ATMP

Un medicamento ATMP nace en un laboratorio de investigación. En esta fase, por lo general, opera con una cam-

TABLA 1

#### CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO FLEXICULT

Característica	Ventaja	Beneficio
Modularidad	Expansión y flexibilidad	Gestión del capital y el espacio
Esterilización con H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Procedimiento único para la limpieza	Máxima eficiencia y el ahorro de tiempo y costes
Mezcla de aire humidificado	Ningún tanque de agua interno	Limpieza, precisión y protección de contaminación
Grado "A" siempre	Ningún contacto entre operador y producto	Disminución del riesgo
Ambiente sellado	Posibilidad de estacionar en área grado "D"	Reducción de área clasificada
Módulos mono lotes	Ninguna contaminación cruzada	Reducción de riesgos
Conexión digital	Máximo nivel de monitoreo y supervisión	Máximo nivel continuo de control y retroalimentación

FIGURA 1.

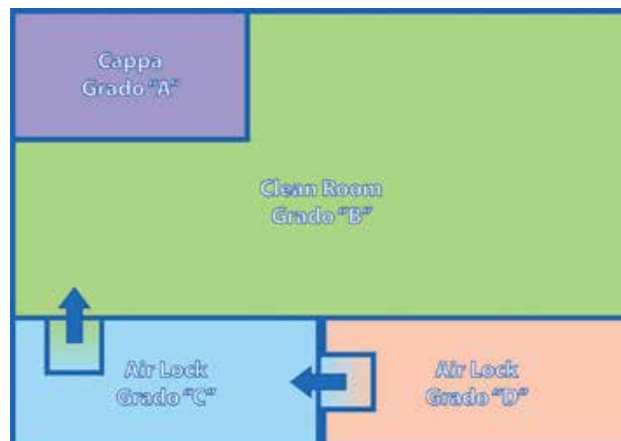


FIGURA 2.



FIGURA 3.

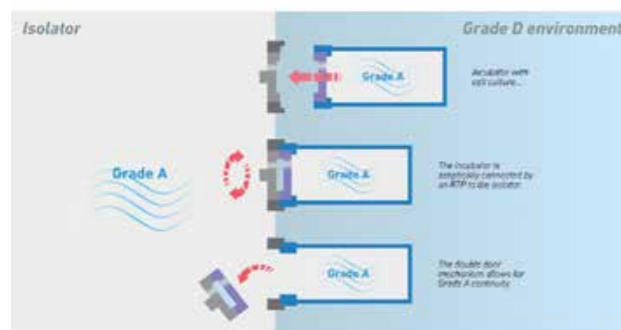
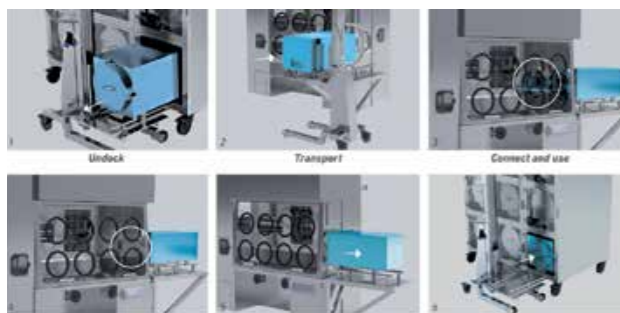


FIGURA 4.



pana de flujo laminar unidireccional, donde se efectúan las manipulaciones estériles. También se utilizan incubadoras, centrifugas y consumibles de laboratorio con uso predominantemente manual. La descontaminación se realiza con desinfectantes de pulverización.

Si el procedimiento es eficaz, se predispone la producción de una serie de "batch" en un lugar de producción estéril, autorizada por el EMA / AIFA de acuerdo con el procedimiento específico. Esta estructura (sala blanca o equivalente) está sujeta a reglas muy estrictas de control y validación periódica. Las muestras biológicas se expanden en incubadoras especiales, manipulado y preparado en un entorno estéril para la re-infusión en el paciente, de acuerdo con el procedimiento clínico y normas en vigor.

Dentro de la sala limpia todos los instrumentos están en un grado "B", mientras que las operaciones en las que la preparación está en contacto con el medio ambiente están bajo campana de flujo laminar unidireccional, clase "A".

#### Los límites actuales de práctica

Temperatura y humedad se mantienen constantes en la incubadora por medio de una mezcla de aire acondicionado humidificado con CO<sub>2</sub>. Durante la fase de expansión, se accede a ella en repetidas ocasiones para alimentar, separar y observar los cultivos. El acceso de los operadores a la incubadora se lleva a cabo con una vestimenta estéril en el grado "B", y los cultivos se transfieren bajo la campana de grado "A" para las manipulaciones.

Ampliar la capacidad de producción del laboratorio es complicado, ya que el espacio clasificado, por lo general, ya está plenamente explotado y la expansión física de la zona ocupada por las áreas clasificadas requiere el compromiso de los recursos, el tiempo y las inversiones financieras.

Al final de un procedimiento por lotes, sesión con el paciente, o periódicamente, tenemos que "limpiar" la incubadora y sala limpia, la descontaminación de todas las superficies, maquinaria y accesorios. Las mejores incubadoras han integrado un autoclave, lo que hace inoperante la incubadora durante varias horas (a menudo más de 10). La limpieza de la sala limpia se realiza usando los productos adecuados, por operadores dedicados, en condiciones estériles.

#### Un primer paso hacia adelante: el aislador

La tecnología de aislamiento, de acuerdo al Anexo 1 de la GMP, consiste en la creación de ambientes totalmente independientes por parte del operador, en cuyo interior se mantiene el grado "A" de limpieza de partículas y microbiológica.

Un aislador se puede colocar en un grado D, lo que permite moverse sin indumentaria adecuada, con límites mucho más bajos que los de la sala limpia. La Figura 1 muestra la diferencia entre las dos configuraciones.

COMECER ha creado un aislador dedicado a la producción de ATMP, que integra en grado "A" todos los dispositivos necesarios (incubadora, centrifugadora, microscopio, dispositivos de llenado, de refrigeración, de almacenamiento y de los materiales). Los cultivos están expuestos solamente en grado "A" internamente y no hay transporte, a no ser para distancias mínimas. Los tiempos de procesamiento se reducen y aumenta la eficiencia de la producción. La esterilización de las incubadoras tiene lugar con la de los aisladores en el que están integrados, por medio de un ciclo de esterilización de vapor H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (VPHP). (Ver foto apertura).

De esta manera, se garantiza la eficiencia y desplazamientos mínimos, la eficacia y la economía de la esterilización, pero poco cambia en la flexibilidad, modularidad y capacidad de expansión.

#### La novedad

Flexicult (Figura 2 y Tabla 1) es un sistema modular de incubación que se utiliza junto con un aislador, que comprende una serie de módulos, integrado en una estación de acoplamiento (DS). En el DS compartirá los servicios (energía eléctrica, aire caliente humidificado, CO<sub>2</sub>, sistema de descontaminación, etc.).

La esterilización se lleva a cabo con la fase de vapor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al inicio del procedimiento; un sistema de filtro HEPA 14 sobre el flujo asegura el mantenimiento del grado "A" en el interior. Un puerto RTP a una junta de estanqueidad estéril entre la incubadora y aislador asegura la apertura dentro de un grado "A". El sistema se puede colocar en un grado "D", con evidente ahorro en términos de clasificación de los entornos (Figura 3). La expansión ya no es un problema. La gestión está centralizada: aire, vapor de agua y CO<sub>2</sub>, preparado y calentado previamente, se colocan en la incubadora garantizando la uniformidad en la distribución y, a continuación, las condiciones de temperatura, humedad relativa y concentración de CO<sub>2</sub>. Todas las transiciones y parámetros importantes son monitoreados en una estación digital.

#### CONCLUSIONES

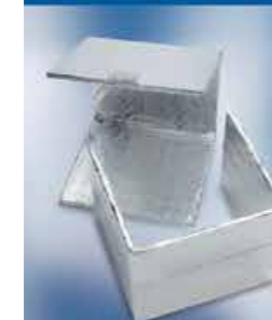
Hemos introducido un sistema que promueve la escalabilidad de los procedimientos de producción ATMP. El enfoque principal de las limitaciones actuales es superado por el enfoque modular, que permite el intercambio de servicios, la posibilidad de ser estacionado en un área grado "D", la constancia de las condiciones ambientales y un enfoque integrado (incubadora + aislador) (Figura 4), que ayuda a reducir los costes de ejecución.

## STOROPACK especialista en soluciones para la cadena de frío.



- Soluciones pre-cualificadas de 24 a 120h
- Rango de temperaturas 2-8°C y 15-25°C
- Soluciones individuales

Storopack ESPAÑA S. L. • [molding.es@storopack.com](mailto:molding.es@storopack.com) • [www.storopack.es](http://www.storopack.es)



**STOROPACK**