

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 227**

21 Número de solicitud: 201401041

51 Int. Cl.:

B01L 1/02 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

26.12.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.06.2016

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

10.10.2016

Fecha de concesión:

29.08.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

05.09.2017

73 Titular/es:

**ITALFARMACO, S.A. (100.0%)
Calle San Rafael 3
28108 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**ALEMÁN TAISMA, José y
RUIZ SALAMANCA, Francisco**

74 Agente/Representante:

BANFI TOSI, Beatriz

54 Título: **Procedimiento de fabricación de productos farmacéuticos de alta actividad farmacológica**

57 Resumen:

Proceso para la fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un ingrediente activo de alta potencia farmacológica, que permite cumplir con la normativa de seguridad laboral y medioambiental relativa a estos principios activos.

ES 2 575 227 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de productos farmacéuticos de alta actividad farmacológica.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento de fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un principio activo de alta actividad farmacológica.

10 **Antecedentes de la invención**

En la industria farmacéutica se fabrican gran diversidad de medicamentos con efecto terapéutico probado. Independientemente de su acción terapéutica, todos los principios activos pueden producir un efecto sobre la salud de los trabajadores que manipulan estas sustancias en caso de existir una exposición durante la fabricación del medicamento.

Dependiendo de su potencia farmacológica y/o su toxicidad, los principios activos se clasifican en distintas categorías, pudiendo asociarse a cada categoría un conjunto de medidas preventivas y de protección para su manipulación.

El sistema SafeBridge de clasificación de principios activos, es uno de los más utilizados con este propósito. Los mecanismos de la acción farmacológica, la dosis terapéutica y el espectro y la gravedad de los efectos clínicos observados constituyen la base para evaluar la toxicidad y la potencia farmacológica de los mismos.

El proceso de evaluación culmina con la clasificación del compuesto químico en una de las cuatro categorías siguientes:

- 1 = toxicidad baja,
- 2 = toxicidad intermedia,
- 3 = potente/tóxico,
- 4 = muy potente/muy tóxico.

Así, por ejemplo, un compuesto clasificado en la categoría 3 ó 4 se asocia a bajas dosis terapéuticas (por ejemplo, efecto terapéutico a dosis de, aproximadamente, 10 mg o menor), y/o a un potencial efecto genético en individuos expuestos (por ejemplo, carcinógeno, mutágeno o tóxico para la reproducción en estudios con animales y/o en ensayos clínicos en humanos).

Las características de potencia y toxicidad del compuesto utilizados por el sistema SafeBridge para establecer cada una de estas categorías se indican en la siguiente tabla:

CATEGORÍA 1

- Irritante para ojos y piel.
- Efectos reversibles.
- Efectos sistémicos agudos o crónicos poco importantes.

- Baja potencia farmacológica (efectos a 10-100 mg/kg o superiores).
- Aparición de síntomas de forma inmediata.
- 5 • Buenas propiedades de alarma.
- No mutágeno, cancerígeno ni tóxico para reproducción.
- 10 • Límites de exposición laboral $\geq 0,5 \text{ mg/m}^3$.

CATEGORÍA 2

- Toxicidad sistémica aguda entre moderada y elevada
- 15 • Toxicidad sistémica reversible.
- Toxicidad sistémica crónica moderada, de baja gravedad (a 1-10 mg/kg).
- Corrosivo.
- 20 • Sensibilizante dérmico y respiratorio débil.
- Absorción de forma moderada por vía inhalatoria o dérmica.
- 25 • Puede carecer de propiedades de alarma o ser insuficientes.
- Aparición de síntomas inmediata o retardada.
- Puede ser necesaria intervención médica, aunque no supone amenaza vital.
- 30 • No mutágeno, cancerígeno ni tóxico para reproducción.
- En algunos casos, efectos crónicos o genéticos a dosis elevadas ($> 20 \text{ mg/kg/día}$).
- 35 • Límites de exposición laboral entre $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ a $0,5 \text{ mg/m}^3$.

CATEGORÍA 3

- 40 • Potencia farmacológica significativa (efectos a aprox. 0,01-1 mg/kg o dosis de 10 mg).
- Efectos irreversibles.
- Efectos sistémicos agudos y crónicos graves.
- 45 • Mutágeno. Cancerígeno.
- Tóxico para reproducción.
- 50 • Sensibilizante.

- Buena absorción por vías de exposición laboral.
- Posible necesidad de intervención médica inmediata.
- 5 • Malas o sin propiedades de alarma.
- Límites de exposición laboral entre 30 ng/m³ a 10 µg/m³.

CATEGORÍA 4

- 10 • Actividad farmacológica muy potente (efectos a aprox. 10 µg/kg).
- Efectos irreversibles.
- 15 • Mutágeno. Cancerígeno.
- Tóxico para reproducción.
- Buena absorción por vías de exposición laboral.
- 20 • Efectos sistémicos agudos y crónicos graves.
- Puede afectar de forma significativa a subpoblaciones sensibles (p.ejem. asmáticos).
- 25 • Límites de exposición laboral ≤ 30 ng/m³.

En la mayoría de los casos, las sustancias de elevada potencia farmacológica dan pocas o malas señales de aviso de que están resultando peligrosos, por lo que el trabajador no puede percibir si el ambiente es seguro o no. Por ello, se debe prestar especial atención al diseño de las áreas de manipulación de estos compuestos.

Así, las instalaciones para la fabricación de productos farmacéuticos de alta actividad farmacológica (categorías 3 - 4) y sus equipos de procesado deben permitir una correcta manipulación evitando, además de la contaminación cruzada, la exposición de los trabajadores a las sustancias activas y la contaminación de otras áreas o del medio ambiente.

Los objetivos de control de calidad y de salud se alcanzan mejorando el aislamiento, el confinamiento y la limpieza de las instalaciones y los equipos utilizados en la fabricación de medicamentos.

Resumen de la invención

Las plantas de fabricación de medicamentos que contienen principios activos de categoría 3 (potentes y/o tóxicos) y 4 (muy potentes y/o muy tóxicos) deben reunir una serie de características que aseguren la adecuada contención de los procesos, para evitar o minimizar tanto los riesgos de exposición a estas sustancias activas de los trabajadores que las manipulan como la contaminación del resto de las zonas de fabricación y del medio ambiente.

50

La presente solicitud se refiere a un proceso de fabricación de medicamentos con al menos un ingrediente de alta actividad farmacológica que consigue cumplir con los requerimientos de contención asociados a estos medicamentos y de reducción de la cantidad de residuos generados.

5

En una realización preferida se refiere a un procedimiento de fabricación de una formulación farmacéutica que contiene una hormona, preferiblemente una hormona estrogénica.

10

En un caso particular, cuando el agente activo de categoría 3 o 4 está en el medicamento en una baja proporción, los equipos de fabricación deben reunir ciertas características técnicas adicionales que, además de garantizar la adecuada contención, permitan trasvasar el agente activo de forma segura, completa y reproducible a la formulación. Si el agente activo se encuentra además en forma polvo, se deben tomar medidas técnicas adicionales para conseguir ese objetivo.

15

La presente solicitud se refiere además a un proceso de fabricación de medicamentos con una baja proporción de ingrediente activo que permite transferir de forma eficiente y segura el principio activo entre los diferentes equipos intervinientes en la fabricación del medicamento.

20

En una realización preferida se refiere a un procedimiento de fabricación de una formulación farmacéutica que contiene una hormona, preferiblemente una hormona estrogénica, más preferiblemente aún estriol, en un porcentaje menor al 1% en peso, preferiblemente en un porcentaje menor al 0.1% en peso, más preferiblemente aún en un porcentaje menor al 0.05% en peso de la formulación.

25

En otra realización preferida se refiere a un procedimiento de fabricación de una formulación farmacéutica a la que se añade el principio activo, preferiblemente una hormona, en forma polvo, preferiblemente micronizado, y en un porcentaje menor al 1% en peso de la formulación.

30

En otra realización preferida se refiere a un procedimiento de fabricación de una formulación farmacéutica semisólida que contiene una hormona, preferiblemente una hormona estrogénica, en un porcentaje menor al 1% en peso, preferiblemente en un porcentaje menor al 0.1% en peso, más preferiblemente aún en un porcentaje menor al 0.05% en peso de la formulación.

35

De ahora en adelante, a menos que se indique lo contrario, cuando se hable de "principios, sustancias o ingredientes activos" se estará haciendo referencia a "principios activos de alta (o elevada) potencia (o actividad) farmacológica", clasificados en la categoría 3 o 4 del sistema SafeBridge o en categorías equivalentes de otros sistemas utilizados en la industria farmacéutica con este fin.

40

45 **Descripción de las figuras**

Las Figuras 1 y 2 ilustran la cara A y la cara B, respectivamente del aislador monobloque.

La Figura 3 corresponde a la vista superior del aislador monobloque, en la que se pueden distinguir la balanza (12) y la plataforma donde ésta se encuentra (13), la válvula para conexión de elevada contención con el reactor de premezcla (14) y una de las áreas

50

donde se prepara la transferencia de la sustancia activa (15). Se observan además las válvulas para conexión del tanque sanitario (11), la doble puerta para retirada del material contaminado utilizado durante la manipulación de la sustancia activa (16), las aberturas donde van colocados los guantes (17) y la puerta de comunicación entre antecámara y cámara de trabajo (18).

La Figura 4 ilustra la cara 8 del aislador monobloque con sus dos cámaras de trabajo [K y L] y la cavidad que permite alojar el reactor de premezcla [N]. Se pueden ver las dos partes de la válvula de conexión de elevada contención (14a y 14b) previo a su acople.

En el interior del aislador se encuentran los ventiladores-aspiradores de aire (19K y 19L), los filtros de admisión (20K y 20L) y de descarga (21Ka, 21Kb, 21La y 21Lb) de aire, la balanza (12) y su plataforma (13). En el exterior se muestra el recipiente para la retirada del material desechable (22) usado en la manipulación de la sustancia activa.

El aislador está equipado además con un sistema para la limpieza y/o lavado del interior una vez que ha sido utilizado, que comprende un circuito de distribución del líquido de lavado (23) que termina en varios aspersores (24) y un tanque sanitario para recogida de las aguas residuales [M]. La Figura 5 ilustra, de forma esquemática, las fases de acople, bloqueo, apertura, cierre, desbloqueo y desacople de las dos partes (14a y 14b) de la válvula de transferencia de sustancia activa.

La Figura 6 muestra la sección transversal del vástago del embudo de transferencia (25), donde se aprecia la forma de semiluna coincidente con una de las semilunas de la válvula de transferencia (14a y 14b) abierta.

La Figura 7 corresponde a un corte longitudinal del embudo de transferencia (25) colocado en la válvula (14a y 14b) abierta.

La Figura 8 ilustra el embudo de transferencia (25) colocado en la válvula de transferencia (14a y 14b) abierta.

La Figura 9 corresponde a un corte longitudinal del reactor de premezcla [N], en el que se pueden distinguir la boca de entrada del ingrediente activo (A), la boca de mano con mirilla (B) y la boca de limpieza (C). Se observan también la válvula de seguridad (D) y el manómetro (J) de la camisa, la boca de llenado (K) y el drenaje (E) del líquido de calentamiento, la válvula de fondo del tanque (F), dos resistencias (G y H), un agitador magnético (I), el sensor de presión (M) y la zona de toma de muestras (N).

Se señalan además ciertos componentes estructurales: virolas (1, 3, 5), fondos tipo Klopper (2, 6), cierres (4, 7), casquillo clamp corto (8), tubos farma (9, 53), foco lumiglass (10), agitador magnético (51), casquillo clamp (52), codo farma (54), junta para clamp (55), abrazadera clamp (56), válvula fondo de tanque (57), pata tubo (64), junta para clamp (65), abrazadera clamp dos brazos (66) y ruedas con freno (68, 69)

La Figura 10 es una vista esquemática en planta de la línea de acondicionamiento secundario.

Descripción detallada de la invención

5 Como se ha mencionado anteriormente, las plantas de fabricación de medicamentos con principios activos de elevada actividad farmacológica se enfrentan al problema de que la manipulación de la sustancia activa antes, durante y después de la fabricación puede poner en riesgo la salud de los operarios y/o contaminar las instalaciones y el medio ambiente.

10 Los inventores de la presente han encontrado que un novedoso diseño de los equipos y su conexión durante el proceso de fabricación permiten superar los problemas antes mencionados y cumplir con los requisitos de seguridad laboral y medioambiental. Así, consiguen obtener un medicamento que contiene una sustancia activa de alta potencia farmacológica con la máxima seguridad para el operario y una adecuada protección del medio ambiente.

15 Por otra parte, cuando el principio activo se encuentra en baja proporción en la formulación, y además en forma polvo, la planta de fabricación se enfrenta al problema de que una retención del mismo en alguna zona del sistema de transferencia y/o la generación de polvo en suspensión pueden invalidar la operativa y el lote resultante.

20 Los inventores de la presente han encontrado que el añadido de ciertos elementos y la adopción de ciertas medidas técnicas durante el proceso de fabricación permiten transferir el agente activo de forma segura, completa y reproducible a la formulación.

25 La sala de contención donde se realiza la pesada, la transferencia y la mezcla de la sustancia de alta actividad con los excipientes es un punto crítico del proceso de fabricación de la presente invención.

30 A continuación se describen las distintas etapas de dicho proceso y los equipos más relevantes.

1. Pesada de excipientes.

35 Los excipientes son pesados en una zona con clasificación farmacéutica C (según la norma EN ISO 14644-1) y son transferidos al reactor de premezcla o al reactor de homogeneización, según se establezca en el procedimiento de fabricación.

2. Introducción de la sustancia activa en la sala de contención.

40 La sustancia activa llega a las instalaciones donde se fabricará el medicamento entrando directamente en un almacén aislado del entorno y de los operarios que se encuentra en condiciones ambientales farmacéuticas. Este almacén conecta directamente, a través de un BIOSAS, con la zona de contención.

45 El BIOSAS es un sistema de entrada de seguridad que permite transferir de forma segura sustancias de alta actividad entre dos zonas de diferente clasificación farmacéutica. Para ello se trabaja de la siguiente forma:

50 Se abre la puerta externa del BIOSAS, que se encuentra en depresión con todas sus zonas colindantes para evitar la contaminación cruzada, y se introduce en la cámara de

entrada el recipiente que contiene el ingrediente activo de alta actividad farmacológica, por ejemplo una hormona.

5 Se cierra la puerta y se acciona un sistema que somete el recipiente a vacío y a descontaminación durante el tiempo necesario para destruir los posibles restos de sustancia activa que se encuentren en el exterior del recipiente. Por ejemplo, si el recipiente contiene una hormona, éste se somete a vacío y a radiación ultravioleta durante 15-30 minutos.

10 Una vez transcurrido ese tiempo, el BIOSAS permite abrir la puerta interna, que da a la sala (o zona) de contención, e introducir en ella el recipiente descontaminado.

3. Fabricación del medicamento dentro de la sala de contención

15 Manipulación, pesada y adición de la sustancia activa.

La clasificación de una sustancia activa según su potencia farmacológica y toxicológica, conlleva la asignación de determinado límite de exposición ocupacional (LEO), que a su vez condiciona las medidas de contención que se deben adoptar para proteger la salud
20 de los trabajadores.

En el contexto de la presente invención, la zona de contención es una sala con nivel de contención ambiental 3 donde están instalados al menos un aislador y un reactor de premezcla.
25

Como se ha comentado anteriormente, cuando se trabaja con sustancias de alta actividad farmacológica, éstas deben ser manipuladas y pesadas con precisión en una zona aislada, con condiciones controladas de temperatura y calidad del aire, manteniendo siempre la estanqueidad de la zona para proteger el medio ambiente y los operarios.
30

Por ello, la manipulación, pesada y transferencia de la sustancia activa es un punto crítico en el proceso de fabricación de una formulación de alta actividad farmacológica. Para llevar a cabo esta etapa del proceso, los inventores de la presente solicitud han diseñado
35 un aislador monobloque con nivel de contención ambiental 5 que se encuentra instalado en la sala de contención.

El aislador consta principalmente de dos cámaras: una antecámara [K], por donde se introduce la sustancia activa, y la cámara principal [L], donde se llevan a cabo las actividades de pesada y transferencia. Ambas cámaras están conectadas por una puerta interior (18)
40

Las cámaras de trabajo [K y L] están realizadas en un bloque único de acero inoxidable, con acabado interno brillante, soldaduras continuas, moladas y alisadas, con ángulos en
45 estrella, para asegurar facilidad y eficacia de la descontaminación y evitar infiltración y acumulación de posible contaminantes en las juntas. Todas las puertas están hechas de vidrio templado y las puertas delanteras están dotadas de aberturas para los guantes.

El cierre de las cámaras se consigue con un sistema de juntas inflables colocadas
50 alrededor del perímetro de las aberturas, hechas de material polimérico, preferiblemente

caucho de etileno-propileno-dieno (EPDM), que permite un desplazamiento rápido, seguro y fácil de los paneles y asegura la estanqueidad del aire contenido en su interior.

5 En la parte superior de las cámaras se encuentran unos ventiladores-aspiradores de aire (19K y 19L) que permiten asegurar una presión atmosférica negativa (o depresión) del interior del aislador respecto al entorno. Este sistema debe también asegurar una presión negativa en el interior del reactor de premezcla [N] cuando éste se conecta al aislador [L].

10 El sistema de ventilación de la antecámara (19K) está dimensionado de manera de asegurar una presión negativa con respecto al entorno del laboratorio de -100 ± 20 Pa y de 20 a 40 cambios por hora.

15 El sistema de ventilación de la cámara de pesaje y dosificación (19L) está dimensionado de manera de asegurar una presión negativa con respecto al entorno del laboratorio de -150 ± 30 Pa y de 20 a 40 cambios por hora.

20 El sistema consta de un ventilador provisto de inversor, un presostato (4-20 mA) para controlar la presión interna de la cámara y dos válvulas automáticas de admisión/descarga destinadas a la interceptación del caudal de aire.

25 Cada cámara cuenta con un sistema de filtrado del aire de admisión (20K, 20L) y de descarga (21Ka, 21Kb, 21La, 21Lb) que consiste en filtros hEPA h14, montados dentro de la cámara y presostatos (encendido/apagado) para controlar los filtros en cuestión en caso de roturas u obstrucciones.

30 El aislador tiene además un sistema de transferencia de doble puerta (16) para desalojar los componentes plásticos desechables que se utilizan para la pesada y transferencia de la sustancia activa. Este sistema incluye el acoplado de un recipiente (22) donde se recogen estos componentes, sin que ninguna de sus partes ni de los materiales contaminados entren en contacto con el entorno, y se retiran para su incineración.

35 El aislador permite pesar y transferir de forma segura sustancias de alta actividad, protegiendo así el medio ambiente y los operarios. Para ello se trabaja de la siguiente forma:

40 El recipiente descontaminado, que se introdujo en la zona de contención a través del BIOSAS, se introduce en la antecámara [K] levantando la correspondiente cara frontal del aislador y se pasa a la cámara principal [L] a través de la puerta que comunica ambas cámaras (18), donde se extrae del recipiente y se pesa en la balanza de precisión (12) la cantidad de ingrediente activo necesaria para fabricar el correspondiente lote de formulación.

45 Para ello, el operario se coloca en el exterior de la cara A de la cámara principal del aislador [L] y manipula la sustancia activa a través del visor cristalera utilizando guantes herméticos acoplados al aislador (17), que evitan cualquier contacto del trabajador y del ambiente con la sustancia activa, por ejemplo una hormona.

50 Este diseño obliga a que el recipiente con el ingrediente de alta actividad farmacológica siga una sola dirección (de K a L), sin retroceder a cámaras previas. Además, al estar el interior del aislador en depresión respecto al exterior, se evita el riesgo de que la

sustancia activa, por ejemplo una hormona, escape al exterior. De esta forma, se elimina o se reduce al mínimo la exposición del trabajador y del ambiente a dicha sustancia.

5 Tras ser pesado, el ingrediente activo se transfiere al reactor de premezcla a través de sistema de transferencia (14a, 14b y 25) que garantiza la estanqueidad.

10 El reactor de premezcla [N] se aloja en una cavidad de altura suficiente en la cara B del aislador (Fig. 2) y se acopla a éste a través de una válvula alfa/beta (14a y 14b). En él se han introducido previamente parte o todos los excipientes que forman parte de la formulación, según se indique en el procedimiento de fabricación.

15 La transferencia de la sustancia de alta actividad del aislador [L] al reactor de premezcla [N] es otro de los puntos críticos del proceso de fabricación, en particular cuando dicha sustancia se añade en pequeñas cantidades a la mezcla para fabricar un medicamento que contiene el agente activo en pequeños porcentajes.

20 En ese caso, si parte del ingrediente activo queda retenido en la zona de transferencia, se corre un gran riesgo de que el lote de fabricación no sea válido. Por ejemplo, si se quiere fabricar un lote de 1.000 kg de una formulación que contiene pocos gramos de hormona y un solo gramo de ésta no pasa al reactor, el lote de fabricación resultante no cumpliría especificaciones y debería ser rechazado.

25 Los inventores de la presente han diseñado un sistema de transferencia que comprende una válvula de elevada contención (14a y 14b), para evitar la exposición de las superficies en contacto con el ingrediente activo al exterior, y un cono en rampa (25), para facilitar la transferencia de la sustancia activa al reactor de premezcla, particularmente cuando ésta se encuentra en pequeñas cantidades y/o en forma de polvo.

30 Para minimizar la exposición de operarios y medio a la sustancia de alta actividad, se utilizó una válvula partida de mariposa alfa/beta, que consta de dos partes separadas, una motriz (activa) y otra accionada (pasiva). La apertura de la válvula sólo es posible cuando ambas partes se acoplan y se traban (Fig. 5) y de esta forma se asegura que la sustancia activa no salga al exterior.

35 El aislador se diseñó con una cavidad de altura suficiente en la cara B para dar cabida al reactor (Fig. 2 y Fig. 4). Preferiblemente, la parte motriz (activa) de la válvula (14a) está incorporada al aislador [L] mientras que la parte pasiva (14b) forma parte del reactor [N]. Al abrir, la válvula forma dos semilunas quedando ella interpuesta.

40 Para minimizar la posible retención de ingrediente activo durante la transferencia, se diseñó un embudo (25) que se embute manualmente desde el aislador en el momento en que la válvula se abre y facilita que toda la sustancia activa pase del aislador al reactor en condiciones de contención. El vástago atraviesa una de las semilunas de la válvula (Fig. 7 y 8). Por ello, tiene sección transversal semilunar y sus dimensiones son las adecuadas para encajar de la forma más ajustada y fácil posible en la semiluna (Fig. 6).

45 Tanto el embudo (25) como la válvula (14a y 14b) pueden estar fabricados en cualquier material compatible con las sustancias activas que vayan a utilizar y aceptable desde el punto de vista farmacéutico, conocido por el experto en la materia.

50

Cuando la sustancia activa se encuentra en forma polvo, en particular micronizada, se deben evitar corrientes internas de aire que produzcan nubes de sustancia activa en suspensión y puedan invalidar la operativa.

5 Puesto que el aislador está en depresión respecto al exterior, si el reactor estuviese a presión atmosférica cuando está conectado, se produciría una corriente de aire desde el reactor al aislador. En ese caso, cuando se dejase caer por gravedad la sustancia activa a través de la válvula se produciría una nube de sustancia activa en suspensión. Para evitarlo, el reactor [N] debe acoplar de forma hermética al aislador y debe ser estanco
10 respecto al exterior, y los aspiradores de aire del aislador (19K y 19L) deben ser capaces de hacer suficiente depresión también en el reactor una vez que éste está conectado y la válvula abierta.

Premezcla de sustancia de alta actividad con excipientes.

15 Los inventores de la presente solicitud han realizado el diseño del aislador monobloque, el sistema de transferencia y el reactor para que en su conjunto actúen como un gran sistema de pesada, transferencia y mezcla aislado del ambiente y de los operarios, que minimiza los riesgos de exposición laboral y medioambiental, y asegura además la
20 completa incorporación de la sustancia activa a los excipientes.

El depósito (o reactor) de premezcla [N] se ha diseñado de tal forma que pueda solucionar varios problemas que se encuentran cuando se quiere fabricar un producto farmacéutico que contiene una sustancia de alta actividad, en particular cuando ésta se
25 encuentra en forma polvo y se incorpora en pequeña cantidad a la formulación.

La estructura del reactor de premezcla permite el equilibrado de presiones independientes al ser conectado al aislador, de tal forma de obtener un entorno aislador-
30 depósito sin corrientes de aire que puedan provocar nubes de sustancia activa en suspensión.

Como se comentó anteriormente, el aislador dispone de ventiladores-aspiradores de aire (19K y 19L) que permiten un rápido reequilibrio de presiones tras la incorporación del depósito, de forma que el sistema aislador-depósito no sufre fluctuaciones de presión.
35

Además se incluyó en el diseño del reactor la capacidad de soportar una fuerte depresión al ser acoplado al aislador incorporando medios para asegurar su estanqueidad, de modo que toda la sustancia activa pasa al depósito de premezcla de forma completa, sin intervención de los operarios.
40

Una vez que la sustancia de alta potencia se mezcla con los excipientes, ésta queda diluida y supone un riesgo mucho menor para el operario y para el ambiente. De modo particular, cuando el ingrediente activo, por ejemplo una hormona, pasa a estar en un bajo porcentaje en la formulación, por ejemplo menor al 1 % en peso, este riesgo
45 disminuye significativamente. No obstante, se pueden mantener medidas de contención y de protección de operarios y medioambiente durante todo el proceso de fabricación, para minimizar riesgos.

50

Homogenización del producto.

5 En caso que no se hayan añadido anteriormente todos los excipientes que forman parte de la formulación, en esta etapa la sustancia activa, por ejemplo una hormona, junto con parte de los excipientes es transferida desde el reactor de premezcla hasta el reactor homogeneizador donde se encuentran el resto de los excipientes.

10 También en sistema cerrado, manteniéndola así aislada de los operarios y el entorno. Y siguiendo el mismo proceso de compensación de presiones, en este caso en sentido de presión negativa hasta el homogenizador.

Al estar la sustancia activa diluida en los excipientes, esta transferencia y homogenización puede realizarse fuera del área de contención.

15 Almacenamiento del semielaborado.

20 Como se mencionó previamente, al tratarse de una instalación para la fabricación de productos farmacéuticos de alta actividad, que contienen por ejemplo una hormona, se busca minimizar la generación de residuos y su tratamiento.

25 Para trasladar el producto semielaborado a la zona de acondicionamiento primario, se descarga la mezcla de sustancia activa y excipientes que se encuentra en el homogeneizador sobre bidones de acero inoxidable con ruedas. Éstos se pueden trasladar hasta la zona de espera de semielaborados e incluso hasta la zona de llenado.

Con el propósito de generar un menor volumen de aguas residuales de lavado, se diseñaron unas bolsas desechables que hacen de recipiente dentro de los bidones y evitan que se ensucie su interior.

30 Estas bolsas están hechas preferiblemente de varias capas de diferentes materiales poliméricos, por ejemplo polietilentereftalato (PET), poliamida (PA), etilenvinil alcohol (EVOH), polietileno de densidad ultrabaja (ULDPE), lo que las hacen robustas y resistentes. Una vez finalizado el proceso de producción de la formulación, las bolsas se retiran de los bidones y se incineran.

35

Acondicionamiento primario.

40 En caso que el producto farmacéutico de alta actividad se encuentre en forma semisólida, los inventores se enfrentaron al problema de transferir el producto desde las bolsas desechables hasta la máquina de llenado sin que se generen burbujas. Se debe prestar especial atención a este detalle, ya que si se forman burbujas en una etapa tan cercana al llenado puede ocurrir que la cantidad de producto en cada tubo quede fuera de especificaciones.

45 Para ello, diseñaron un sistema de succión tipo jeringa. Al retrotraer el émbolo, de forma neumática y a través de un sensor de volumen, el producto es transportado a la tolva de la máquina de llenado. El uso del sistema de succión de la presente invención evita la generación de burbujas en la transferencia de la formulación semisólida de los bidones a la torre de dosificación.

50

Posteriormente, en el momento de la dosificación de la formulación en el tubo, los inventores vieron que, al salir de la torre de llenado, el producto semisólido dejaba una pequeña hebra, debido al peso y viscosidad del propio producto. Esta hebra manchaba el exterior de los tubos y no permitía una dosificación constante dentro del tubo. Para eliminar estos dos problemas se dotó a la máquina y la torre de llenado con una pequeña aspiración por vacío que mantiene el producto dentro de la aguja de llenado sin permitir que genere hebra.

Acondicionamiento secundario.

Durante todo el proceso de acondicionamiento secundario, que comprende colocar los envases que contienen el medicamento, por ejemplo tubos de aluminio, en el material de acondicionamiento secundario, por ejemplo una caja, el principal objetivo es no dañar los envases.

Para conseguir este objetivo, los inventores identificaron los siguientes puntos críticos y encontraron las soluciones que se mencionan a continuación.

a- El transporte del tubo de aluminio desde la cinta transportadora de la llenadora a la cinta transportadora de la estuchadora se realiza a través de un sistema robótico de ventosas por vacío controlado desde la llenadora que minimiza el daño que sufren los tubos.

b- En el caso de que los tubos vayan acompañados de un blíster que contiene los aplicadores de la formulación, la adición de los blisters al conjunto de la unidad de venta se hace a través de un robot que detecta la caja con los blisters, toma la caja, retira los blisters necesarios y desecha la caja una vez vacía.

c- Para evitar la explosión de la caja que contiene los blisters cuando el robot toma los que necesita, se diseña una banda de protección que colocada sobre las cajas absorbe la sobre presión que el robot ejerce sobre ésta al realizar la toma de los blisters.

d- La inclinación sobre la cadena de la estuchadora coloca, mediante un movimiento mecánico alterno, los tubos de aluminio en la posición adecuada sin ser dañados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un ingrediente activo de alta potencia farmacológica **caracterizado** porque comprende los pasos de:
- 10 a. Introducir el recipiente que contiene el ingrediente de alta actividad en la antecámara [K] de un aislador monobloque y luego pasarlo a la cámara principal [L] a través de una puerta interior (18);
- 15 b. Manipular y pesar el ingrediente de alta actividad en el interior de la cámara principal [L] del aislador monobloque;
- 20 c. Transferir la cantidad pesada de ingrediente activo desde la cámara principal [L] del aislador monobloque a un reactor de premezcla [N] donde se han introducido previamente los excipientes o parte de ellos a través de sistema de transferencia que comprende una válvula de elevada contención y un cono en rampa (25), y mezclar;
- d. Transferir la mezcla a un reactor homogeneizador y posteriormente a los envases para su comercialización,
- 25 2. Un proceso según la reivindicación 1 en el que las etapas a, b y c se realizan en el interior de un aislador monobloque provisto de ventiladores-aspiradores de aire (19K y 19L) que aseguran una presión atmosférica negativa del interior del aislador respecto al entorno y que son capaces de generar también una presión atmosférica negativa en el reactor de premezcla [N] cuando éste se acopla al aislador.
- 30 3. Un proceso según las reivindicaciones anteriores, en el que la transferencia del paso c se realiza a través de una válvula partida de mariposa que consta de dos mitades separadas, una (14a) unida al aislador [L] y otra (14b) al reactor de premezcla [N] y que sólo se abre cuando ambas partes se acoplan y se traban, antes de realizar la transferencia del ingrediente activo del aislador [L] al reactor [N].
- 35 4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el momento de transferir la sustancia activa del aislador [L] al reactor [N], se embute en una de las semilunas de la válvula abierta (14a y 14b) un embudo de sección transversal semilunar (25) y se vuelca allí el ingrediente activo que se ha pesado.
- 40 5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente activo se encuentra en forma de polvo.
6. Un proceso según la reivindicación 5, en el que el polvo se encuentra micronizado.
- 45 7. Un proceso según las reivindicaciones 5 o 6, en el que el ingrediente activo es una hormona.
8. Un proceso según la reivindicación 7, en el que la hormona es una hormona estrogénica.
- 50 9. Un proceso según la reivindicación 8, en el que la hormona es estríol.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente activo estará en un porcentaje menor al 1% en peso de la formulación que se quiere fabricar.
- 5 11. Un proceso según la reivindicación 10, en el que el ingrediente activo estará en un porcentaje menor al 0.1% en peso de la formulación.

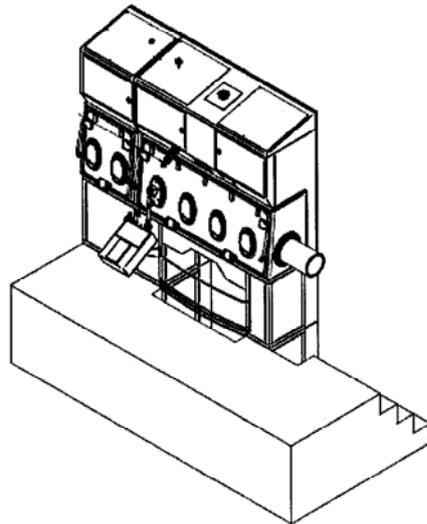


Figura 1

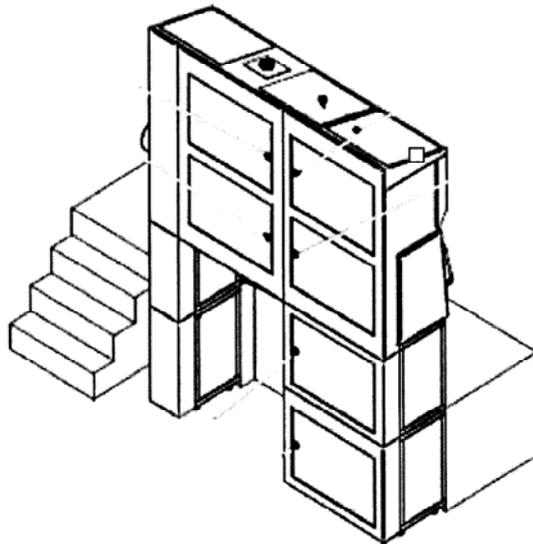


Figura 2

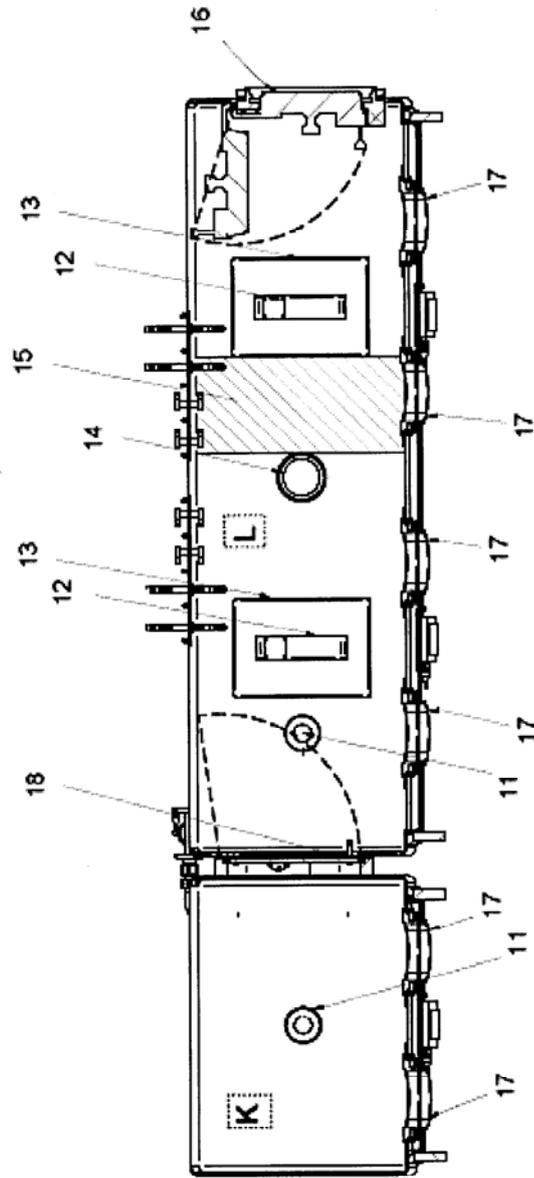


Fig. 3

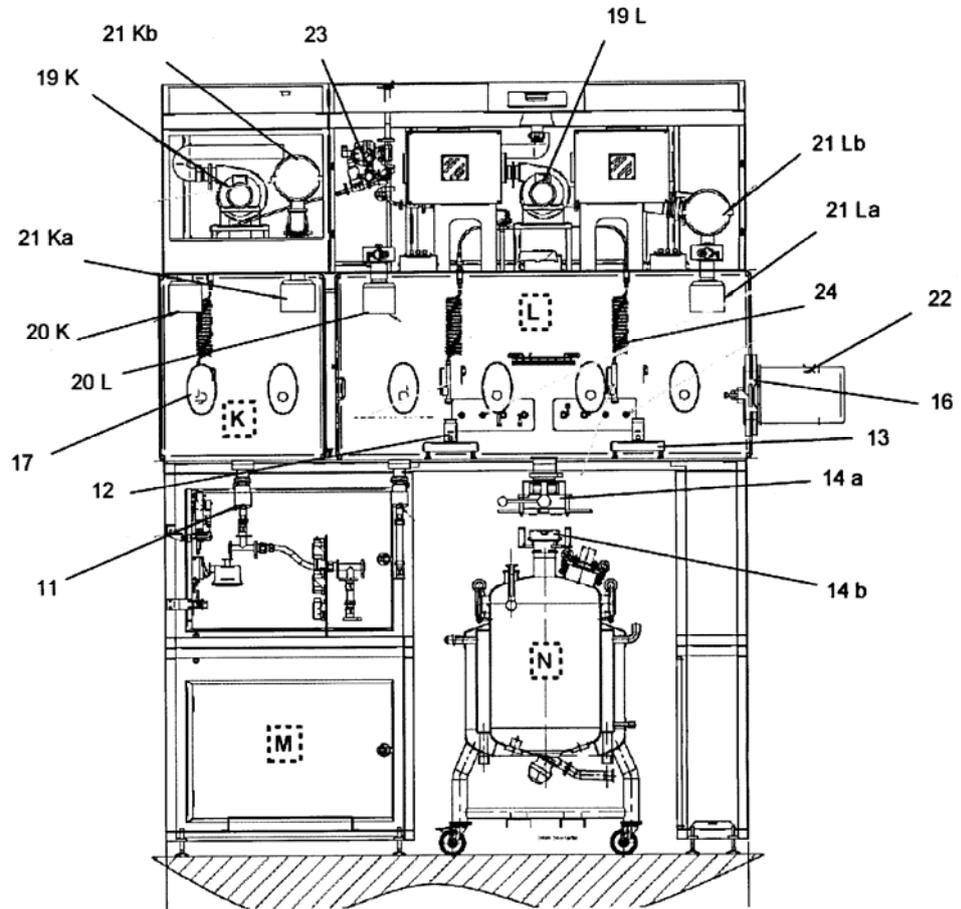


Fig. 4

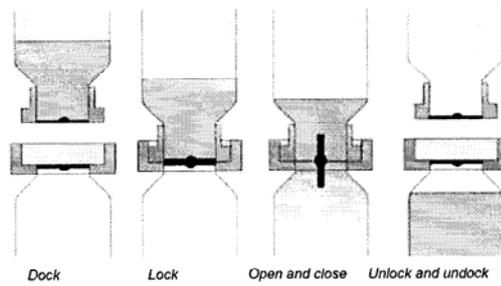


Fig. 5

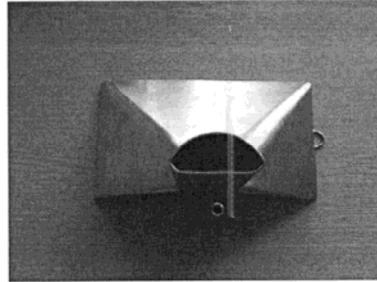


Fig. 6

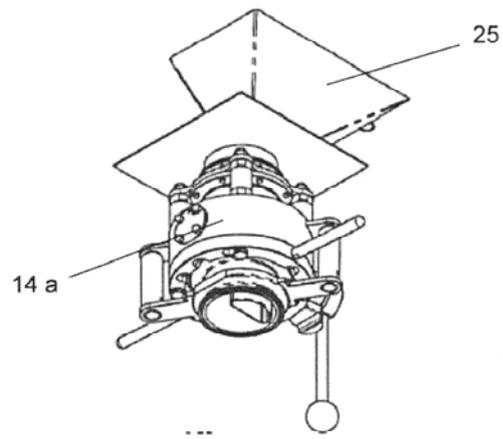


Fig. 7

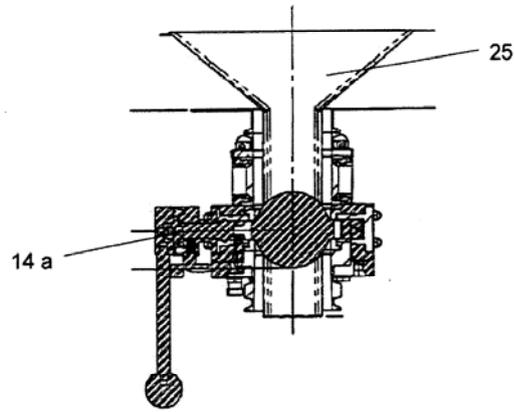


Fig. 8

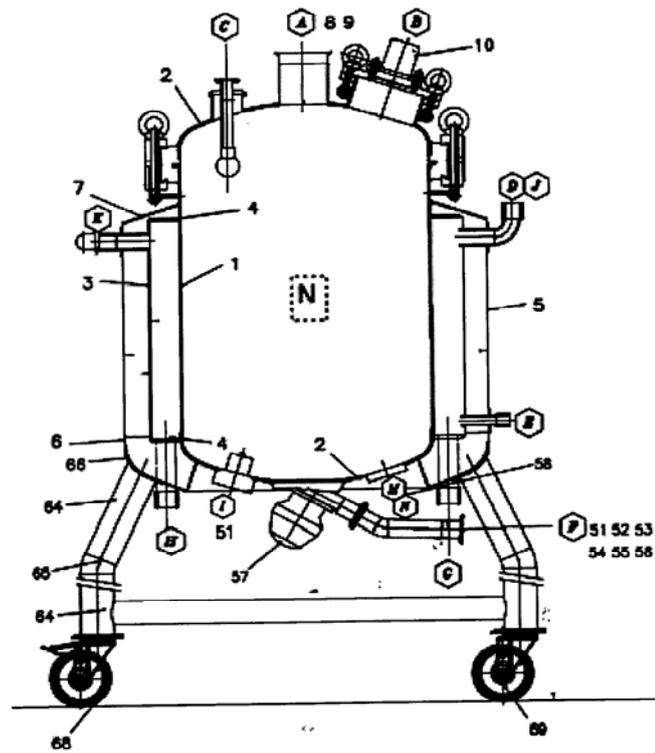


Fig. 9

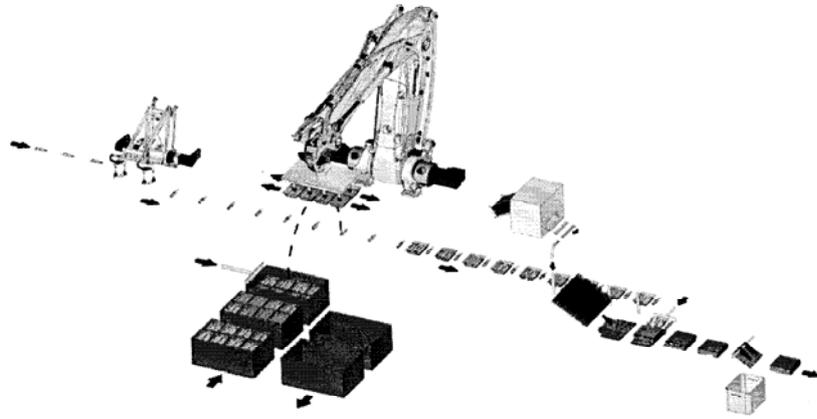


Fig. 10



- ②1 N.º solicitud: 201401041
②2 Fecha de presentación de la solicitud: 26.12.2014
③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: **B01L1/02** (2006.01)
A61K31/565 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	- Isolator Small Batch 19.10.2014 [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20141019041334/http://www.cleanroomoc.com/isolator-small-batch/ > Todo el documento.	1, 3-6, 7-9
Y		2, 3, 10 Y 11
Y	- Solans, X, Obiols, J. Industria farmaceutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos. NTP 798- Notas Técnicas de Prevención 2008. Barcelona, INSHT. 28.06.2012 [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20120628164940/http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentación/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/786a820/798%20web.pdf > Tabla 1 y 3.	2, 3, 10 Y 11
A	- Martinez de Linares, M, Berrade, C, Obiols, J. Fabricación de principios activos farmacéuticos y medicamentos potentes. Instalaciones y personal. 26.11.2013. [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20131126125050/http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentación/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/821a921/879w.pdf > Todo el documento.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.09.2016

Examinador
M. J. García Bueno

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, B01L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, USPTO, GOOGLE PATENTS, GOOGLE ACADÉMICO, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.09.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-11	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	- Isolator Small Batch 19.10.2014 [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20141019041334/http://www.cleanroomoc.com/isolator-small-batch/ > Todo el documento.	19.10.2014
D02	- Solans, X, Obiols, J. Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos. NTP 798- Notas Técnicas de Prevención 2008. Barcelona, INSHT. 28.06.2012 [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20120628164940/http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentación/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/786a820/798%20web.pdf > Tabla 1 y 3.	28.06.2012
D03	- Martínez de Linares, M, Berrade, C, Obiols, J. Fabricación de principios activos farmacéuticos y medicamentos potentes. Instalaciones y personal. 26.11.2013. [Recuperado el 29.09.2016] Recuperado de Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20131126125050/http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentación/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/821a921/879w.pdf > Todo el documento.	26.11.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud de invención consiste en un procedimiento de fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un ingrediente activo de alta potencia farmacológica que comprende los pasos de introducción del recipiente que contiene el ingrediente activo de alta actividad en la antecámara de un aislador monobloque para luego pasarlo a la cámara principal a través de una puerta interior, manipulación y pesado el ingrediente activo en el interior de la cámara principal, transferencia de la cantidad pesada de ingrediente activo desde la cámara principal del aislador monobloque a un reactor de premezcla donde se han introducido previamente los excipientes a través de un sistema de transferencia que comprende una válvula de elevada contención y un cono en rampa, y transferencia de la mezcla obtenida a un reactor homogeneizador y posteriormente a los envases para su comercialización (reivindicaciones 1-11).

El documento D01 consiste en un aislador de lotes pequeños.

El documento D02 consiste en las Notas Técnicas de Prevención (NTP) del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo sobre las medidas preventivas de la exposición a principios activos en la industria farmacéutica.

El documento D03 consiste en las Notas Técnicas de Prevención (NTP) del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo sobre la fabricación de principios activos farmacéuticos y medicamentos potentes (ver todo el documento).

1.- NOVEDAD (Art. 6 Ley 11/1986).

Las reivindicaciones 1-11 se consideran nuevas en el sentido del artículo 6 Ley 11/1986.

2.- ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8 Ley 11/1986).

El documento D01 divulga un aislador para manipulación de ingredientes en forma de polvo conectado a un reactor. Dicho aislador está compuesto por una precámara para la entrada y salida de materiales, y una cámara de pesada y manipulación.

El documento D01 divulga un procedimiento de fabricación de formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un ingrediente activo de alta potencia farmacológica que comprende los pasos de introducción del recipiente que contiene el ingrediente activo de alta actividad en la antecámara de un aislador para luego pasarlo a la cámara principal a través de una puerta interior, manipulación y pesado el ingrediente activo en el interior de la cámara principal.

El material pesado se descarga en un reactor a través de una válvula de mariposa automática.

Los componentes del aislador han sido ensamblados con un método de soldadura continua utilizando argón, por lo que se considera un aislador monobloque (ver todo el documento).

La invención reivindicada en la reivindicación 1, 3, 5 difiere del documento D01 en que el procedimiento comprende unas etapas posteriores de mezclado, homogeneización y envasado. Sin embargo dichas etapas se consideran obvias para un experto en la materia. Por consiguiente, la invención según las reivindicaciones 1 no se considera que implique actividad inventiva según el artículo 8 Ley 11/1986.

El documento D02 divulga las recomendación preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos de categoría 3 y 4 que consisten, entre otras, en el uso de sistemas cerrados para el trasvase del material en polvo, el uso de válvulas de mariposas para la transferencias de sólidos y el uso de ventiladores-aspiradores de aire que aseguren una presión negativa del interior del aislador (ver tabla 3).

El documento D02 también divulga los criterios SafeBridge de potencia y toxicidad para el establecimiento de categorías (ver tabla 1). En dichos criterios se divulga que la potencia farmacológica es significativa en la categoría 3 (efectos a aproximadamente 0,01-1 mg/kg), y muy potente en la categoría 4 (10 µg/kg).

A la vista de los párrafos anteriores, el experto en la materia podría considerar que la combinación de todas las características establecidas en las reivindicaciones 2, 3, 10 y 11 son procesos normales de diseño. Así el objeto de las reivindicaciones 2, 3, 10 y 11 no implican actividad inventiva y no satisface el criterio establecido en el artículo 8 Ley 11/1986.

Es de conocimiento común en el campo de la industria farmacéutica que las hormonas se clasifican en la categoría 3 de ingredientes con potencia farmacológica significativa. Por lo tanto la invención como se reivindica en las reivindicaciones 7-9 no se consideran que impliquen actividad inventiva según el artículo 8 Ley 11/1986.

De acuerdo con las argumentaciones anteriormente establecidas, se considera que las reivindicaciones 4 y 6 no implican actividad inventiva en el sentido del artículo 8 Ley 11/1986.