



NUEVOS RETOS. UNA MIRADA AL FUTURO:

Exposición a principios activos en la industria farmacéutica

M^a Begoña López Román

*(Responsable de Riesgo Químico y Toxicológico en
ESTEVE)*

Máster en Toxicología, y ERT

Indice

- Breve Presentación ESTEVE
- Visión Global: impacto de la fabricación de APIs/Medicamentos
- Nuevos Medicamentos. De la “small molecula” a los medicamentos biológicos de alta potencia.
- Metodologías para la Evaluación de Principios Activos Farmacéuticos (APIs). Tradición frente a Innovación.
- Conclusión.

Esteve Internacional

CORPORATE PRESENTATION

Our philosophy

We are international

Patients



Innovation

CMO

Sustainability

- Spain:     
- Portugal: 
- France: 
- Italy: 
- Germany:  
- UK: 
- Mexico: 
- China: 

-  Headquarters
-  Affiliates
-  Industrial sites

-  Direct presence
-  Indirect presence



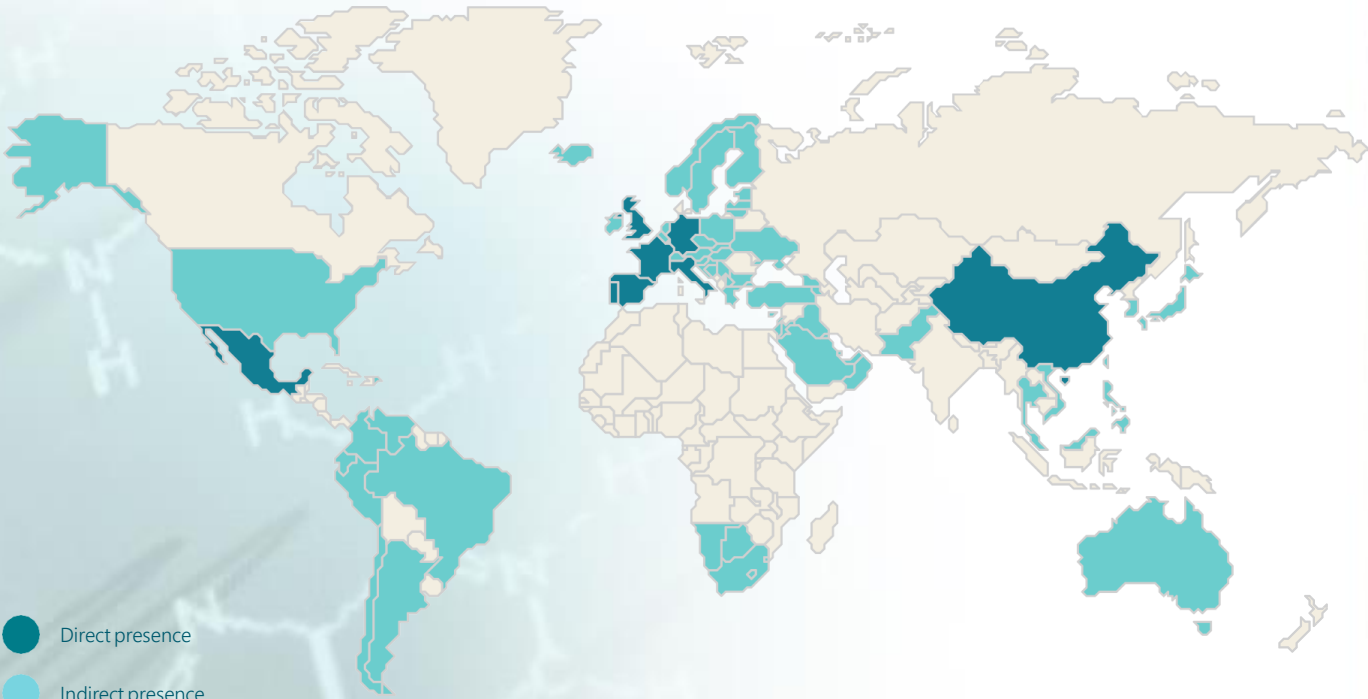
€710M
Net Revenue



+100
Proprietary
products



+50
Countries





CMO

Our industrial sites, equipped with the best technology



Spain

Reaction volume: 58m³

Scale-up, intermediate and API manufacturing

Location: Banyeres del Penedès



China

Reaction volume: 344m³

Scale-up, intermediate and API manufacturing

Joint venture with Huadong Medicine Group

Location: Shaoxing



Spain

Reaction volume: 333m³

Scale-up, intermediate and API manufacturing

Location: Celrà



Mexico

Reaction volume: 140m³

Development, Scale-up and intermediate and API manufacturing

Location: Jiutepec



Spain

Reaction volume: 160m³

Location: Lliçà de Vall



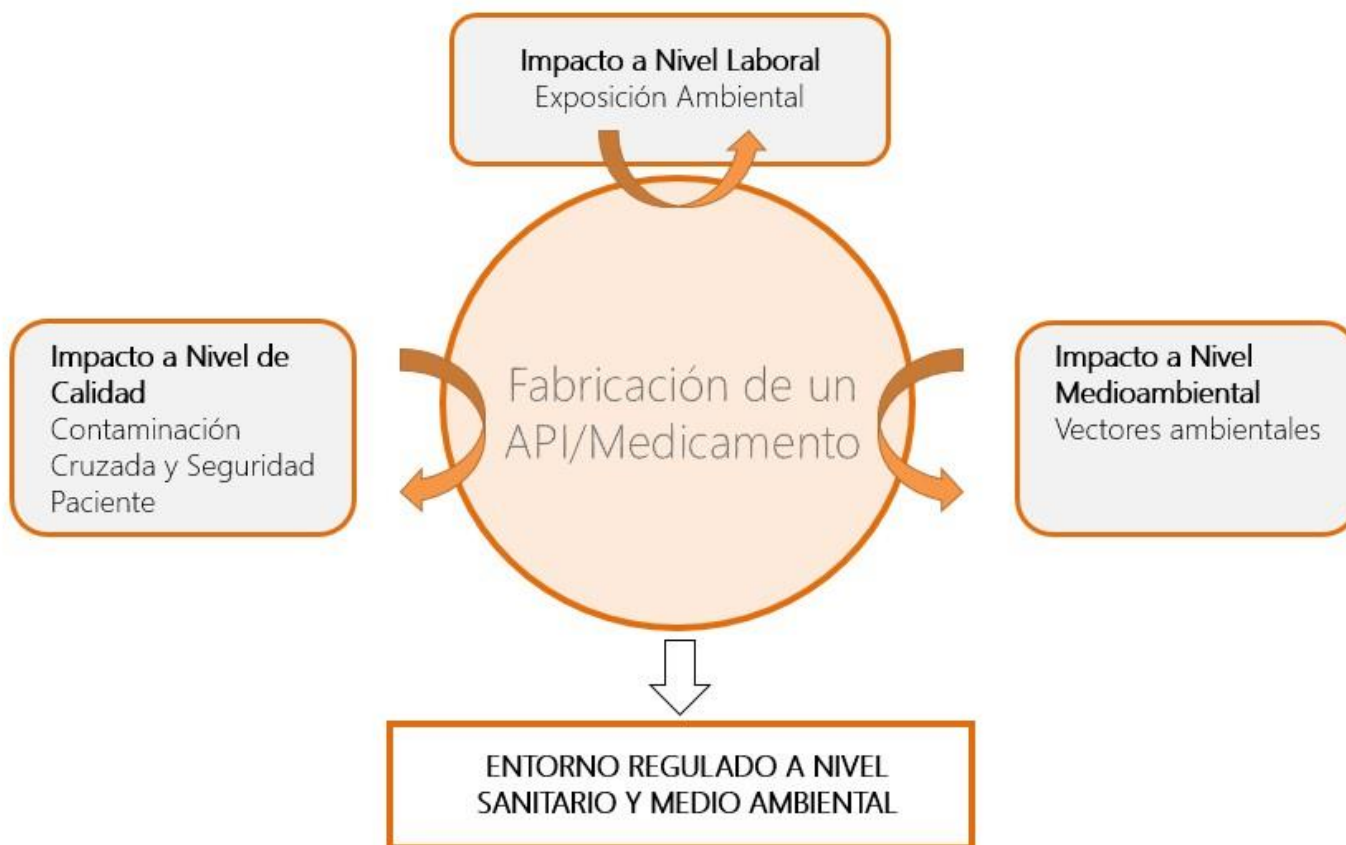
Germany

Reaction volume: 80m³

Pharmaceutical manufacturing plant (Oral solid dosage forms)

Location: Schiffweiler

Visión Global: IMPACTO DE LA FABRICACIÓN DE APIs/MEDICAMENTOS



Metodología NTP. Categorización de APIs

La metodología y clasificación de APIs dependerá de los datos publicados o disponibles.

Evaluación Cualitativa

Sistema de bandas . “OEL banding”.

- Sin datos suficientes para establecer un límite OEL específico
- En fases muy tempranas de investigación incluso podemos plantearnos el uso de estrategias de TTC (Threshold of Toxicological Concern) o estimación de la categoría en función de la clase terapéutica u de datos de otros APIs relacionados

Evaluación Cuantitativa

Estableciendo un valor de OEL

- Disponemos de datos suficientes para establecer un cálculo específico.

Metodologías OEB-OEL

AÑO 2018

 **GOBIERNO DE ESPAÑA** **MINISTERIO DE EMPLEO Y SEGURIDAD SOCIAL**

 **INSSBT** INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD Y BIENESTAR EN EL TRABAJO

NP **Notas Técnicas de Prevención**

1.104

Industria farmacéutica: clasificación de principios activos en categorías

Pharmaceutical industry: classification of active ingredients into categories
Industrie pharmaceutique: classification des ingrédients actifs dans des catégories

Autor:
Instituto Nacional de Seguridad,
Salud y Bienestar en el Trabajo (INSSBT)

Elaborado por:
Raquel Bou Bosch
MEDICHEM S.A.

Begoña López Román
ESTEVE S.A.

Albert Nolla Jornet
FARMHISPANIA, S.A.

Enric Moyés Valls
ALMIRALL S.A.

Xavier Solans Lampuranés
CENTRO NACIONAL DE
CONDICIONES DE TRABAJO. INSSBT

Grupo de Trabajo VGEL-PAIF*
VALORES GUÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL A PRINCIPIOS
ACTIVOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En la Nota Técnica de Prevención (NTP) 798 "Industria farmacéutica: medidas preventivas de la exposición a principios activos" se propone un conjunto de recomendaciones preventivas para la manipulación de principios activos farmacéuticos (API -Active Pharmaceutical Ingredients-) basado en el establecimiento de 4 categorías atendiendo a su toxicidad y potencia farmacológica.

Sin embargo, con el paso del tiempo se ha visto que estas recomendaciones preventivas plantean dificultades cuando se manipulan principios activos clasificados en la categoría 3, ya que ésta cubre un intervalo de toxicidad y potencia farmacológica muy amplios, lo que provoca que sustancias con toxicidades y potencias muy distintas sean tratadas con un mismo sistema de contención y unas mismas medidas preventivas. Por este motivo, se ha considerado conveniente diferenciar entre API potentes y aquellos principios activos cuya potencia y toxicidad no permitiría su clasificación como tales, estableciendo unas recomendaciones preventivas distintas.

Esta NTP, que actualiza la NTP 798, propone un nuevo sistema para la clasificación de principios activos, constituido por cinco categorías, basado en los dos sistemas de referencia en la industria farmacéutica, el sistema de Naumann y el sistema de SafeBridge, con el objetivo de diferenciar de un modo más preciso los principios activos en base a su potencia y toxicidad, revisando los criterios para su clasificación en cada categoría.

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

 **SafeBridge**
CONSULTANTS, INC.
A TRINITY CONSULTANTS COMPANY

 **TRIS**
TOXICOLOGY REGULATORY SERVICES

Providing complete safety support to the pharmaceutical, specialty chemical, and food industries.




Baseline
**PHARMACEUTICAL
ENGINEERING GUIDE**
FOR NEW AND RENOVATED FACILITIES

VOLUME 7

Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products

Second Edition

 **European
Commission**

Sustancias Químicas en general

**Methodology for the Derivation of
Occupational Exposure Limits**

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
(SCOEL)

Key Documentation (version 7)
June 2013

ISPE

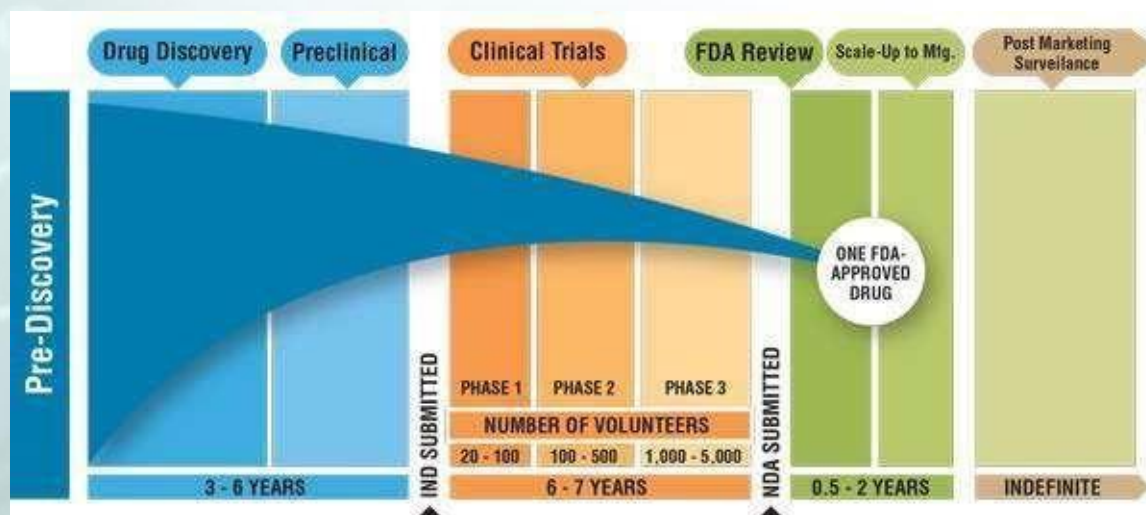
GOOD PRACTICE GUIDE:
**Containment for
Potent Compounds**



Containment Strategy
Isolators
Rapid Transfer Ports
Air Locks
Hierarchy of Controls

Categorización de Principios Activos Farmacéuticos

- En Fase de Investigación y Desarrollo



Fuente: <http://www.tech-res-intl.com/TRIbune/Winter-2015/TRITribune-Winter2015-Article3.html>

Sistema Cualitativo

Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities. J.C Graham et al.

Categorización de Principios Activos Farmacéuticos

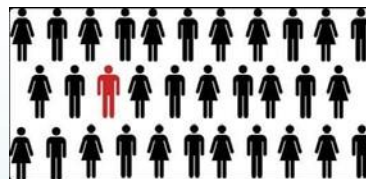
•En Fase Clínica o Comercialización



1- Fase preclínica



2- Presentación IND



3- Estudios clínicos



4- Presentación NDA



5- Revisión FDA

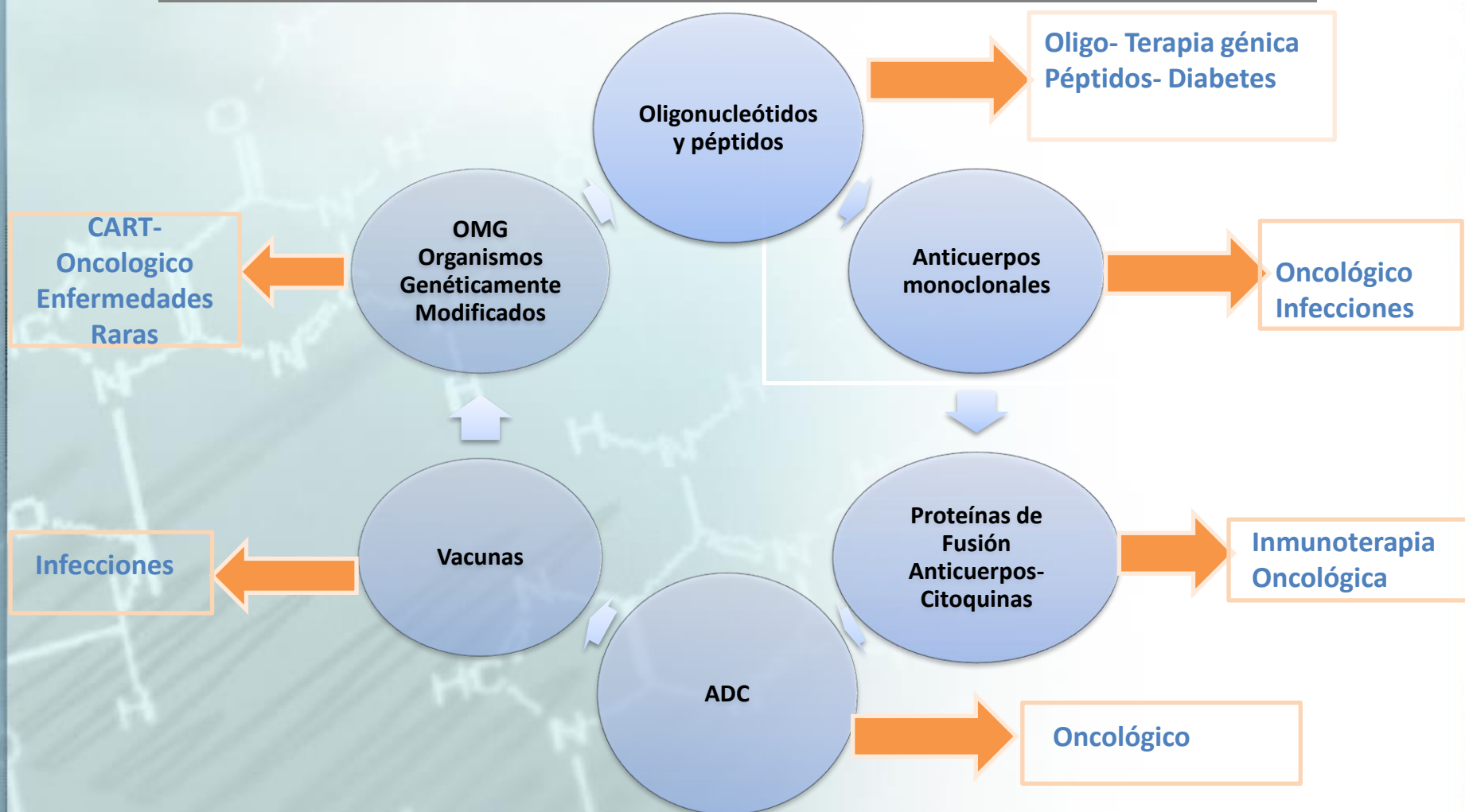


6- Decisión FDA

Fuente: www.fda.gov

Sistema Cuantitativo

Nuevos Medicamentos. Aplicación Terapéutica



Nuevos Medicamentos. Nuevas Clasificaciones para Evaluar el Riesgo

Oligonucleótidos
Péptidos
Enzimas
Proteínas de Fusión

Clasificación estándar
Peso molecular
Absorción Inhalatoria

ADC

Clasificación estándar
Peso molecular

Vacunas- OGM

Clasificación basada
en criterios biológicos

¿QUÉ ES UN HPAPI?

- Es un API con un valor OEL por debajo de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$
- Genotóxicos (específicamente mutágeno). Cancerígenos en humanos.
- Compuestos con capacidad para producir toxicidad en los órganos u otros efectos adversos significativos a bajas dosis en estudios en animales (NOAEL $<3\text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)
- Compuestos con efectos reprotóxicos a bajas dosis en animales (NOAEL $< 1\text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$)
- Compuesto muy potentes farmacológicamente con dosis diarias inferiores a 1 mg
- Compuesto muy sensibilizantes sobretodo vía respiratoria

¿QUÉ ES UN HPB?

| Clasificación | Letalidad | Ejemplo |
|---------------|--|---|
| Banda A | Pequeñas cantidades de ng muestran efectos letales | Toxina Botulínica/ Toxina Difteria |
| Banda B | Cantidades en mcg seguras pero existe una potencial letalidad | Toxinas, algunas citokines e.g. TNF α , Interleukinas |
| Banda C | Sustancias endógenas que se administran en mcg desde pequeñas dosis(interferon), intermedias (factores de crecimiento), y altas (interleukinas) | Citokinas, factores de crecimiento e.g. interferon, Hormona de crecimiento |
| Banda D | Sustancias endógenas presentes o producidas diariamente en mg | Anticuerpos insulinas [e.g., insulina, monoclonal antibodies) |

HPAPIS/HPB's



Toxina Botulínica



ADC



Vitamina A y D

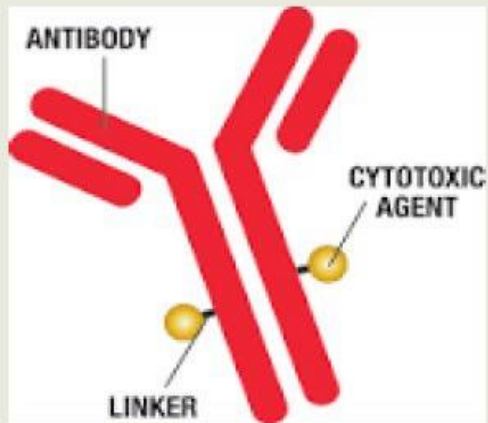
HORMONES



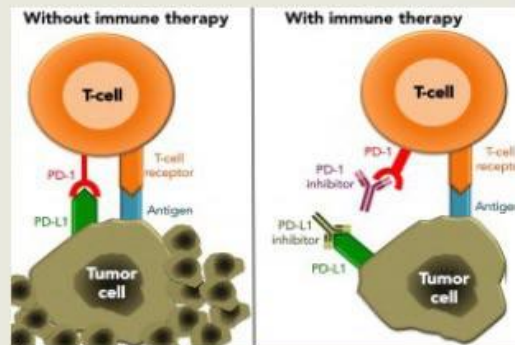
Citotóxico

Nuevos HPAPIS/HPBs. Mecanismos de Acción

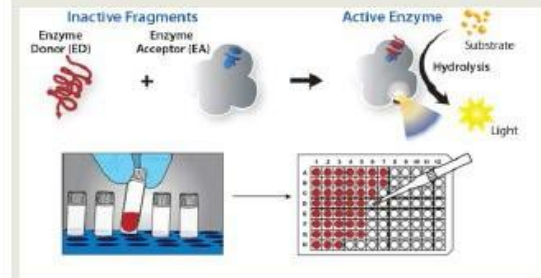
ADCs (Antibody Drug Conj.)



Regenerative Medicine Immune-Gene-Cell Therapy



HPBs (Highly Potent Bios)



Categorización de HPB´s

Example of a biologic-specific banding system.

| Biologic Control Category (BCC) | Range ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | Relevant Compounds | Examples |
|---------------------------------|------------------------------------|---|--|
| A | ≥ 1 | Biologics with low to moderate toxicity/potency | Mid- to high- MW biological compounds, therapeutic proteins, PEGylated proteins, antibodies, <u>adnectins</u> |
| B | < 1 | Especially toxic/potent biologics | Potent proteins, bispecific antibodies or other large molecule biologics as determined by a case-by-case <u>assessment</u> |

Categorización de HPB´s. Niveles de Bioseguridad

Tabla 1. Grupo de riesgo de los agentes biológicos.

| Agente biológico del grupo de riesgo | Riesgo infeccioso | Riesgo de propagación a la colectividad | Profilaxis o tratamiento eficaz |
|--------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| 1 | Poco probable que cause enfermedad | No | Innecesario |
| 2 | Pueden causar una enfermedad y constituir un peligro para los trabajadores | Poco probable | Posible generalmente |
| 3 | Pueden provocar una enfermedad grave y constituir un serio peligro para los trabajadores | Probable | Posible generalmente |
| 4 | Provocan una enfermedad grave y constituyen un serio peligro para los trabajadores | Elevado | No conocido en la actualidad |

Fuente: Guía Para la Evaluación y Prevención de los Riesgos Relacionados con la Exposición a Agentes Biológicos. INSST

Conclusión

El desarrollo de **nuevas formas farmacéuticas de naturaleza biológica y química** y sus nuevas aplicaciones terapéuticas nos focaliza en la búsqueda de **nuevas maneras de evaluar** el riesgo y minimizarlo.

Los **conocimientos consolidados** dejan paso a la implementación de **innovadoras formas de prevenir la exposición, no solo aplicable al entorno farmacéutico sino también al hospitalario.**

Bibliografía

- C. Winkler et al. (2014). *Functional differentiation of cytotoxic cancer drugs and targeted cancer therapeutics*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 70 ,46–53.
- Jessica C. Graham et al. (2020) *Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities*_Regulatory Toxicology and Pharmacology 118.
- Jeffrey W. Card (2015).*Proof of concept for a banding scheme to support risk assessments related to multi-product biologics manufacturing*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 73, 595-606.
- Ernest S. Fung et al.*Estimating inhalation bioavailability for peptides and proteins 1 to 10 kDa in size*. Regulatory Toxicology and Pharmacology
- Janet C. Gould et al.(2018).*Bioavailability of protein therapeutics in rats following inhalation exposure: Relevance to occupational exposure limit calculations*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 100



BCN **pro**
6/junio **gra**
2024 **ma**

jornada técnica

del principio activo farmacéutico al medicamento peligroso

gestión del riesgo por exposición

GRACIAS