

# UN VIAJE EN EL TIEMPO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA LIOFILIZACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

## DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

**Il·lustre Dr. Juan Barangé Coma**

Celebrat el dia 12 de juliol de 2010

Presentació a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Molt Il·lustre Prof. Dr. Josep Iglesias Anglés**

Barcelona  
2010

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor:*

Dipòsit legal: B-27272-2010  
T.G. VIGOR S.A.

**Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i Senyors,**

Una vegada més, la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya m'ha atorgat la confiança i alhora la reponsabilitat de presentar un nou Acadèmic, concretament, el Dr. Juan Barangé Coma, prova a la qual procuraré correspondre amb molt de gust i gran satisfacció.

Quan els Acadèmics Numeraris Drs. Miquel Ylla-Català i Ramon Canela, em van oferir la possibilitat de signar la candidatura del Dr. Barangé per a una plaça d'Acadèmic Corresponent, m'hi vaig adherir amb entusiasme. I encara que no formi part del cercle íntim d'amistats del recipiendari, sí que he coincidit amb ell en algunes vivències, que fan especialment plaent aquesta breu però sentida intervenció.

El Dr. Barangé va néixer a Barcelona l'any 1935 i es va llicenciar a la nostra Facultat de Farmàcia l'any 1958. De manera que formem part de la mateixa promoció 1952-1958, a la qual pertany també el nostre President, Dr. Ylla-Català. Recordo a l'estudiant Barangé com a una persona responsable, seriosa i aplicada, a més d'un bon company, tal com era la tònica general en aquells anys tan difícils, on ens ajudavem els uns als altres i de la qual ha perdurat una gran estima entre tots els membres de la nostra promoció.

Mentre estudiava la carrera de Farmàcia, va aprofitar els darrers estius per a fer el servei a les Milícies Universitàries, la qual cosa li va permetre d'incorporar-se ben aviat a l'activitat professional, tot just acabada la carrera. L'any 1962 es va doctorar en Farmàcia, amb la Tesi titulada "Liofilización. Creación de una colección microbiana", que va merèixer la màxima qualificació d'excel·lent "cum laude".

Va desenvolupar principalment l'activitat docent a les Càtedres de Microbiologia i de Farmàcia Galènica de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, on varem coincidir com a Ajudants de Classes Pràctiques, encara que en matèries diferents. A més de col·laborar en varis treballs universitaris relacionats amb la liofilització, va trobar temps per a moltes altres activitats, des de la direcció de Tesis Doctorals, o la intervenció en tribunals d'avaluació de Tesis, fins a la coordinació de l'assignatura "Disseny, Àrees i Serveis de les plantes Farmacèutiques" per a l'obtenció del Títol d'Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica.

Tanmateix, el Dr. Barangé ha impartit cursos de formació sobre Liofilització a l'IL3 (Institut for LifeLong Learning) de la Universitat de Barcelona i ha realitzat cursos de formació tècnica, pràctica i de manteniment relacionats amb la liofilització en diversos Centres, Universitats i Laboratoris Farmacèutics, tant nacionals com iberoamericans. Té publicacions sobre liofilització a la Sociedad Española de Farmacotecnia, la Asociación Española de Farmacéuticos de Industria (AEFI), la empresa TELSTAR i diverses revistes tècniques farmacèutiques.

Segons paraules del propi recipiendari, els inicis de la seva trajectòria professional foren un xic incerts, donat que va exercir alhora opcions variades de la carrera: uns cinc anys, a la Càtedra de Microbiologia, tal com hem vist abans; un any, com a Director Tècnic d'un Laboratori Farmacèutic, a més de tres anys de permanència a la seva Oficina de Farmàcia.

Però el Dr. Barangé no veia compatible la seva innata inquietut industrial amb el l'estada fixa a la Farmàcia. Poc a poc, la seva integració en el camp de la Liofilització Farmacèutica el va conduir a entrar, amb un grup d'amics, a la fabricació industrial d'equips de Liofilització i desenvolupar allí els seus coneixements, tant en l'àmbit industrial com en el comercial, realitzant també un Màster a l'Escola d'Administració d'Empreses de Barcelona.

Ha desenvolupat la major part de la seva dilatada trajectòria professional, durant més de 40 anys, al front de l'empresa TELSTAR S.A., principalment com a expert en tecnologia del buit i els processos de liofilització en especial. A més de membre de la PDA (Parenteral Drug Association) i l'ASPEC (Association pour la Pré-

vention et l'Étude de la Contamination), sempre s'ha considerat molt unit a la Indústria Farmacèutica, essent un dels fundadors de l'AEFI, l'any 1977.

Ha col·laborat en la Planta de liofilització del Servei de Desenvolupament del Medicament de la Facultat de Farmàcia de Barcelona. Però també en molts altres projectes, tan dissemblants com poden ser la creació d'una col·lecció de fongs liofilitzats, exposats a la Caixa-Fòrum de Barcelona per la Societat Catalana de Micologia; l'estudi previ per a la liofilització del vaixell fenici trobat a Mazarrón en la fase d'extracció del mar; la liofilització de triturats de musclos per a alimentació infantil, o la liofilització de cucs emprats com a esquer de pesca.

Contaré ara una anècdota viscuda a inicis dels anys 90. A la Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia disposàvem d'un liofilitzador molt primari per tractar drogues, extractes vegetals, fongs, mostres biològiques, etc., destinats a la recerca. Moltes vegades l'aparell no funcionava prou bé i sovint havíem de suplicar a companys de la Casa o de fora que ens liofilitzessin els materials. Un bon dia, ens va arribar una dotació per adquirir material inventariable i em vaig interessar per les firmes subministradores. La secretària va fer els contactes oportuns i va citar els seus representants al Laboratori. Des del fons del passadís, no gaire ben il·luminat, em va semblar veure una silueta no del tot desconeguda i que em van dir que era el tècnic de Telstar i la persona que més entenia de liofilitzadors: Era el Joan Barangé!. Quants anys feia que no ens vèiem! No cal dir que les condicions de compra foren avantatjoses y l'acord molt ràpid. Més endavant, varem adquirir també altres aparells, entre els quals recordo unes cabines de flux laminar que segurament encara funcionen a ple rendiment.

M'agradaria que aquestes paraules col·loquials, centrades en la persona del Dr. Barangé, servissin de sincer i obligat reconeixement a molts altres industrials, tècnics i comercials; els quals, dia a dia i de manera anònima i desinteressada, faciliten amb els seus sofisticats aparells i encertats consells unes tasques de recerca, que no podrien reeixir sense la seva eficaç col·laboració. I que molts dels que ens considerem o un dia ens vam considerat investigadors, sovint tancats en les nostres torres de marfil, no som capaços d'apreciar en la seva justa vàlua.

De la família del Dr. Barangé, només la seva filla Sònia ha desenvolupat llur activitat professional en el món farmacèutic: és Doctora en Ciències Químiques i des de fa anys treballa en una Multinacional Farmacèutica a Ginebra.

Voldria tancar aquests aspectes biogràfics del Dr. Barangé remarcant la seva afecció al col·leccionisme d'objectes farmacèutics. Fa uns anys, va cedir generosament a la Facultat de Farmàcia de Barcelona un conjunt de figures de farmacèutics, les quals s'exposen en una vitrina a l'entrada del Deganat. Igualment, va donar a la Càtedra d'Història de la Farmàcia una col·lecció de ceràmiques i talles de fusta amb motius farmacèutics, que podem trobar al Museu.

Amb tot el que acabo d'exposar, ha quedat ben palès que la Liofilització ha ocupat un lloc central en la vida del Dr. Barangé; més ben dit, ha estat la seva pròpia vida. No és estrany, doncs, que hagi triat aquest tema per al seu discurs d'ingrés a l'Acadèmia. Disposem-nos ara a escoltar la història d'aquesta tècnica, des dels seus incerts balbuceigs fins a l'esplendorosa realitat actual, comprovant la decisiva incidència que ha tingut en el progrès de la indústria farmacèutica i l'ampli ventall d'aplicacions que ofereix per a millorar la qualitat de vida de la societat.

Moltes gràcies per la seva atenció.







**UN VIAJE EN EL TIEMPO SOBRE LA  
EVOLUCIÓN DE LA LIOFILIZACIÓN  
EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

DISCURS

d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent  
**Il·lustre Dr. Juan Barangé Coma**



## **Excelentísimo Señor Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya**

### **Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos Compañeros y amigos**

Hoy se hace realidad una de las metas más deseadas durante el largo camino recorrido en el desarrollo y aplicación de los estudios de Farmacia. Ingresar como Académico en la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Debo agradecer a los miembros de esta Acadèmia, el haber sido seleccionado y aceptado, más que por méritos personales, por los muchos años dedicados a la Industria Farmacéutica.

Debido al desarrollo algo especial de mi profesión como farmacéutico industrial a caballo entre la labor comercial y el asesoramiento técnico, quiero agradecer a tantos amigos farmacéuticos de industria con los que he compartido largas horas trabajando en sus Laboratorios, el haberme estimulado a alcanzar esta meta. Realmente, sin ellos, este camino que podía haber sido largo y monótono, se ha convertido en un paseo agradable y siempre enriquecedor.

En mis años finales de la carrera, como ayudante de clases prácticas en la Cátedra de Microbiología, aún en el Edificio antiguo de la Facultad de Farmacia en la plaza Universidad de Barcelona, empecé a relacionarme con la Liofilización, al necesitar en la Cátedra microorganismos liofilizados para la realización de las prácticas.

Se nos ocurrió diseñar un pequeño liofilizador a manifold, cuyo condensador se enfriaba con una mezcla de alcohol y hielo seco,

que obligaba a pasar muchas horas en el Laboratorio para mantener en el condensador, la baja temperatura necesaria.

Así empezó el proyecto de mi Tesis Doctoral que leí en 1961, dirigida por el Profesor Dr. Eliseo Gastón de Iriarte.

Poco a poco, mi integración en el campo de la Liofilización Farmacéutica, me llevó a entrar en la fabricación industrial de equipos de Liofilización y desarrollar allí mis conocimientos tanto en el ramo industrial como de apoyo técnico en el comercial.

Ya que mi historial se centra en un único tema, y llevo casi 50 años en la profesión, es sano e inevitable hacer un viaje en el tiempo, por lo que me permitirán que el discurso que voy a desarrollar para este acto de recepción, verse sobre la Liofilización.

Agradecido por ser objeto de su inmensa generosidad, recibo con emoción esta gran distinción de verme incorporado como miembro correspondiente de esta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Solo me resta agradecer a los académicos que presentaron mi candidatura, los muy Ilustres Doctores Miquel Ylla-Català Genis, Josep Iglesias Anglès y Ramón Canela Arqués.

En particular a mi amigo Miguel Ylla-Català por su amable y extraordinaria bondad en apoyar mi candidatura y a todos Ustedes Señoras y Señores, la asistencia a este acto.

Muchas gracias.

*Mirar al pasado, siempre ayuda a comprender  
el presente y preparar el futuro.*



## **UN VIAJE EN EL TIEMPO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA LIOFILIZACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Después de dedicar más de 50 años de mi vida al conocimiento y aplicación del proceso de liofilización en la industria farmacéutica, quisiera aprovechar esta ocasión para dar un repaso a un “como fue, como es y como llegará a ser” esta técnica, vista desde la posición de un farmacéutico industrial que siempre ha desarrollado un tema único, “la liofilización”.

En primer lugar mostraré dos épocas de la industria farmacéutica bien distintas; la que podríamos llamar “el pasado” cuando la fabricación de medicamentos empieza a desarrollarse en España como una verdadera industria, con la creación de un gran número de Laboratorios de origen familiar y el asentamiento de las primeras multinacionales en nuestro país.

En esos años, entre 1950 y 1980, la liofilización empezaba a ser una forma galénica inyectable que se iría implantando con cierta rapidez.

Una segunda época, “la actual”, se caracteriza por el profundo cambio que se ha producido en este sector industrial, poniendo más nuestra atención en el futuro cercano para poder así apreciar las grandes diferencias que ha comportado la fabricación de medicamentos entre el “antes y el después”. La liofilización, los equipos, los procesos, así como sus aplicaciones también han evolucionado.

Al principio, los principales fabricantes de equipos de liofilización eran pequeñas empresas de origen familiar que incorporaban el nombre de su fundador como imagen de la empresa, tales como Britzio Basi, Nicola y Albia, Cristoforo Terruzzi...

La mayoría de ellos, fabricantes de bombas de vacío y equipos relacionados con el vacío, secado, metalización e impregnación, desarrollaron esta nueva tecnología del secado por sublimación para la industria farmacéutica. Para todos, esta aplicación representó un sistema de trabajo muy diferente al que estaban acostumbrados debido al tipo de maquinaria que construían para la industria metalúrgica, plásticos, química... El mundo farmacéutico exigía un trabajo muy meticuloso, limpio, estéril, con materiales fáciles de limpiar y esterilizables, que requería la presencia de técnicos que conocieran estas prácticas.

El concepto de empresa familiar, tan extendido en Cataluña a mediados del Siglo XX, donde se ubicaban más del 50% de los laboratorios farmacéuticos, la mayoría de ellos con menos de 50 empleados, condicionaba el nivel de trato personal en sus relaciones con los proveedores de maquinaria y materias primas, basado en la amistad y la confianza y esto les llevaba a seleccionar a las empresas colaboradoras por su seriedad y buen hacer.

Quisiera expresar mi punto de vista sobre la gran importancia que tenía el trato humano y la relación personal entre todos los que interveníamos en la elaboración de un medicamento. Técnicos de producción, control y mantenimiento, proveedores de maquinaria y materias primas, etc.

La estrecha relación laboral no solo se limitaba a las gestiones de venta, sino que continuaba después en la instalación de la máquina y asesoramiento en el funcionamiento de la misma, e incluso en el servicio post-venta y de mantenimiento. Afortunadamente había tiempo para mantener el trato personal, el intercambio de conocimientos técnicos, comentarios sobre los resultados obtenidos, proyectos, etc.

Antes era corriente que un comercial técnico de ventas o un técnico de producción permanecieran muchos años en la misma empresa. Conocía bien el producto en todas sus dimensiones, comercial, aplicaciones, asistencia y mantenimiento y aunque su formación técnica, bajo el concepto actual de especialización, solía ser algo superficial, bastaba para el nivel requerido en la época.

Actualmente se realizan frecuentemente cambios de ubicación del personal técnico en diferentes puestos de trabajo, tanto dentro de



un mismo Laboratorio como en otros Laboratorios situados en esa o en otra ciudad e incluso en el extranjero.

La rotación del personal técnico actual tiene la ventaja de que proporciona un nivel de formación más elevado, evita el “anquilosamiento técnico” de un puesto de trabajo rutinario y facilita el enriquecimiento intelectual al contrastar lugares de trabajo y sistemas empleados en otras empresas similares.

Hay que tener en cuenta que en aquellos años, la imaginación sustituía los conocimientos técnicos. Actualmente, la gran rigidez que existe en todos los pasos necesarios para la fabricación de un medicamento, con la implementación de los PNT, recetas de los procesos validados, garantía de repetitividad en las acciones, etc., deja poco espacio a la imaginación.

En resumen, eran otras épocas, otras personas, otra forma de trabajar y otra manera de comunicarse, mucho más personalizada pero menos técnica.

Para poner un ejemplo, comparemos como se hacía y como se hace ahora la compra de un liofilizador.

Antes, el farmacéutico técnico de producción, normalmente formado con conocimientos básicos de los sistemas complicados como en el caso de la liofilización, se ocupaba de la selección de la Firma fabricante del liofilizador, así como de las características y prestaciones del equipo. Este conocía bien su técnica de proceso pero sabía menos de la ingeniería y elementos que componen un liofilizador. Se apoyaba en la confianza personal que tenía con el fabricante y principalmente en la persona que le presentaba el equipo. Confiaba en él para la elección del modelo, su instalación, la puesta en marcha y asesoramiento en el desarrollo del proceso de producción.

Actualmente el tiempo dedicado a la selección de un equipo y su compra es mucho más largo e impersonal. Empieza por la aceptación de la Firma fabricante, selección que hace un equipo de ingenieros técnicos que cualifican al proveedor capaz de fabricar un liofilizador bajo las Normas impuestas por el usuario, las QPP, Plan de Cualificación del Proyecto. Posteriormente se analizan conjuntamente las URS, Requerimientos del Usuario, para definir las

funciones que debe cumplir el equipo, la necesidad de elementos opcionales - CIP (Clean in Place), SIP (Steam in Place), carga automática, cerrado de frascos, etc -, definiendo las FS, Especificaciones Funcionales, que cumplirá el equipo. Las DQ, Cualificación del Diseño, certifican, verifican y documentan que el diseño del liofilizador, concuerda con las URS.

Todo ello aceptado por un elevado número de técnicos, ingenieros, electrónicos, quizás algún farmacéutico, y los responsables de varios departamentos, técnicos de control, de garantía de calidad, administración, etc., y visto bueno de la dirección.

Una vez fabricado el equipo y tras la aceptación de los FAT, Tests de Aceptación en Fábrica, se instala la nueva máquina en el Laboratorio. La IQ, Cualifica que la Instalación ha sido correcta y la OQ, Cualifica la Operación y documenta que trabaja según lo previsto y con los criterios de aceptación acordados. Las IQS y OQS, Cualifican la Instalación y la Operación del Sistema de control (Hardware y Software).

Cuando éste ya está instalado correctamente en el Laboratorio, las OQ, verifican y documentan que el equipo opera tal como se ha descrito en las FS.

Finalmente, la PQ, describe el protocolo para Cualificar las operaciones de Producción para cada uno de los productos a liofilizar.

A continuación de este trabajo exhaustivo, realizado por varios técnicos que han dedicado un gran número de horas, tanto por parte del fabricante como del usuario, se procederá anualmente a una revalidación del equipo, para mantener “viva” la funcionalidad del liofilizador y poder demostrar que el equipo sigue cumpliendo las Normativas GMP. Como dice Kate McCORMICK, su funcionamiento debe ser correcto, no por una vez, sino cada vez.

Intentando que estas acciones y conceptos no sean exagerados y eleven el coste de producción a valores inabsorvibles por el producto, el experto y consultor en la industria farmacéutica, John SHARP, ha escrito recientemente:

“el concepto de “validación” ha sido artificialmente inflado, provocando en la industria farmacéutica un innecesario esfuerzo y

un gasto excesivo que no influye en beneficio de los usuarios. Los mayores beneficiarios, son los organizadores de seminarios, los consultores, los agentes reguladores de los estamentos oficiales que buscan justificar su existencia, y también los fabricantes de papel”

La industria farmacéutica ha evolucionado mucho, en cuanto al personal, desde aquella imagen de las antiguas mesas de llenado y envasado de productos en salas “limpias”, con lámparas germicidas, y con 6 o más mujeres trabajando en línea; estas han sido sustituidas por máquinas que realizan los procesos de llenado y envasado de forma parcial o totalmente automática, con espacios de trabajo mucho más reducidos.

Es sabido que las personas representan la mayor amenaza para mantener día a día la calidad en la producción estéril. Los procesos de carga y descarga, robotizados sin presencia de personal, reducen o anulan totalmente la participación del ser humano en el proceso y por lo tanto los riesgos de contaminación.

La década de los 80, marca una separación entre la producción manual y artesana y la fabricación bajo Normas y Protocolos cada vez más rigurosos y automatizados.

El proceso de fabricación de una forma farmacéutica, y en este caso de un inyectable liofilizado, era controlado por un farmacéutico responsable de la producción y un mecánico que llevaba la rutina del funcionamiento del liofilizador y cuidaba del mantenimiento. La preparación de las diferentes formas farmacéuticas, era completamente empírica y la destreza del farmacéutico se ponía a prueba en las formulaciones particularmente complicadas.

Los procesos eran totalmente artesanos; los cambios de fase y aumentos de temperatura debían hacerse manualmente, siempre con presencia de personal, lo que obligaba normalmente a adecuar la receta del proceso a que durante la noche se realizara la congelación del producto o la fase de calefacción más larga para evitar los turnos nocturnos de los trabajadores. El disponer de un vigilante no era siempre posible en los Laboratorios pequeños. Por lo tanto, la carga del equipo y su puesta en marcha, los principales cambios en el proceso, el paro y la descarga, debían corresponder a las horas de

la jornada laboral. Era necesario un trabajo de imaginación y adaptación considerable. La duración del proceso era normalmente muy larga con un número de precauciones exageradas para compensar la ausencia de personal en continua vigilancia.

Los ciclos que eran muy generales y con unos patrones básicos se adaptaban a la totalidad de los productos a liofilizar. Los problemas se presentaban cuando debíamos liofilizar productos amorfos con temperaturas críticas muy bajas. La solución siempre era la misma: dar el aporte de calor al principio muy lentamente, y prolongar la duración del proceso durante más horas o días.

Lógicamente, en productos de coste elevado no interesaba correr ningún riesgo y los márgenes de seguridad eran muy altos. Las precauciones, principalmente en el aporte de calor al inicio del ciclo de sublimación, eran muy exageradas. Lo importante era lograr una pastilla liofilizada dentro del vial o ampolla con una buena calidad y buen aspecto.

Se adoptaban soluciones imaginativas, más que científicamente estudiadas, con los productos que presentaban dificultades en su liofilización. No se disponía de los equipos y medios para analizar las causas de los problemas presentados, por lo tanto, se debían identificar los eventos críticos durante el proceso de liofilización en sus tres etapas y solucionar el problema al momento. Se trabajaba con el concepto “prueba – error – cambios”.

La ventaja, no obstante, consistía en que las directrices, normas de buena manufactura, rigidez en la formulación y registro de las especialidades farmacéuticas, eran mucho más tolerantes que ahora.

La práctica para obtener el registro de los medicamentos ha evolucionado desde aquella época en que sólo era necesario presentar un documento con la fórmula, las indicaciones terapéuticas, los ensayos realizados, los controles químicos y analíticos con un simple escandallo para fijar el precio de venta.

Si el producto liofilizado, con un elevado tanto por ciento de manitol, rompía el fondo del vial o ampolla, se le añadía a este una pequeña proporción de alcohol para facilitar la sublimación en sus inicios y el problema quedaba solucionado. Al no quedar residuos

de alcohol en el producto final, que ya había sido totalmente evaporado durante la liofilización, no debía comunicarse este aporte de alcohol al proceso.

El cambio de excipiente, tipo de vial o ampolla, adición de alguna sustancia de carga inerte, crioprotector, etc., podía realizarse sin complicados trámites.

Los procesos auxiliares a la propia liofilización eran relativamente sencillos. Limpieza, esterilización, validaciones, normas PNT, etc., eran conceptos que, si bien se hacían en cada equipo, se realizaban mediante el buen hacer del personal de producción y mantenimiento, normalmente no cualificado. Imperaba más la responsabilidad personal del operario que un PNT escrito del proceso.

## **LIOFILIZACIÓN: ARTE O CIENCIA**

Así como en un principio, los procesos de la liofilización de un producto podían considerarse como un arte individual de cada técnico responsable, hoy debe considerarse como una ciencia en la que intervienen varios técnicos especialistas.

En estas últimas décadas, hemos vivido la impresionante evolución de la antigua galénica, que preparaba las recetas según arte, hacia una sofisticada Tecnología Farmacéutica que se presenta como una actividad multidisciplinaria de alta rigurosidad científica.

La tecnología desarrollada para la liofilización debe aplicarse en tres factores conjuntamente. El desarrollo de la formulación, los métodos analíticos para conocer las reacciones térmicas del producto y los avances en el diseño y construcción de los liofilizadores.

El desarrollo de la formulación es una de las partes previas y condicionantes a la obtención de un buen resultado en el proceso de la liofilización de un producto.

Una formulación correctamente diseñada, debe contener tres criterios básicos:

- Lograr una estabilidad del API activo en su fase líquida a temperaturas ambientes, que permitan realizar las operaciones de preparación de la fórmula, la dosificación del producto en los viales y su carga en el liofilizador.
- Lograr una estabilidad durante la fase de congelación previa, utilizando los crioprotectores que eviten la desnaturalización del API.
- Lograr una estabilidad del API durante las fases de sublimación y de secado final. Una selección de los componentes y excipientes y sus concentraciones respectivas, permitirá diseñar una formulación que garantice la estabilidad del producto liofilizado.

Los métodos analíticos para conocer las reacciones térmicas del producto, nos ayudarán a diseñar una receta que permita una liofilización eficaz, segura, repetitiva y con una duración del proceso aceptable. En este apartado es donde la ciencia debe superar al arte y diseñar equipos e instrumentos que proporcionen la información previa, necesaria para la confección de una receta que asegure la calidad de la formulación liofilizada. Actualmente ya se dispone de equipos que informan parcialmente de algunas de sus propiedades.

Los avances en el diseño y construcción de los liofilizadores, vienen condicionados principalmente por el desarrollo de las nuevas generaciones de sistemas informáticos que permitirán el funcionamiento de los liofilizadores de forma totalmente automática.

Se tiende a mejorar los equipos y los procesos así como el conocimiento del producto a secar. Se emplean nuevas tecnologías para obtener una robustez del proceso y una uniformidad y calidad del producto terminado.

Los antiguos conceptos utilizados en el desarrollo de recetas para liofilizados, tales como, “prueba y error” con las siguientes modificaciones hasta encontrar unos resultados aceptables, o el de “como más seco mejor” para determinar la humedad residual del producto, deben ser olvidados, ya que actualmente se dispone de elementos para conocer y conducir una receta en condiciones.

## **EVOLUCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE BUENA FABRICACIÓN EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS LIOFILIZADOS PARA EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD**

En 1993 la FDA editó la “Guide to inspections of lyophilisation of parenterals” y en ella cita que:

- “el producto a liofilizar debe ser congelado a una temperatura por debajo de la correspondiente a su punto eutéctico” y que “durante el secado primario debe suministrarse calor al producto sin alcanzar en 4 a 5°C por debajo de la temperatura del punto eutéctico”.
- Da importancia al control de la temperatura del producto durante todo el ciclo de liofilización, mediante sondas sumergidas en el vial.
- Aconseja el uso de microordenadores para el control informático del proceso, en substitución de los controles analógicos hasta entonces utilizados.
- Recomienda inspecciones y validaciones del equipo y del proceso para evitar modificaciones y ajustes en el ciclo mientras se está liofilizando. Avisa que estos cambios no son validables.
- Recomienda que cada producto, envase, dosificación y tamaño del lote sea validado por separado, ya que cada uno tendrá parámetros propios que deben ser conocidos y analizados.

Realmente esta primera Guía, dedicada específicamente a la fabricación de parenterales liofilizados, dio un primer aviso de que el proceso de la liofilización farmacéutica comportaba dificultades para asegurar una calidad de fabricación, que tal como exigen las GMP fuera eficaz, segura y repetitiva.

Hay que tener en cuenta que el proceso de liofilización dura entre 24 y 48 horas de forma continuada, sin posibilidad de modificar o ajustar los parámetros que controlan el proceso. La receta que se introduce para la fabricación del lote debe estar perfectamente

estudiada. Deben considerarse las muchas variables que influyen en el proceso y que pueden afectar a unos viales u otros de forma aleatoria. Tipo de vial, grosor del fondo, colocación del tapón que condiciona la apertura para la salida de los vapores, uniformidad de temperaturas de calefacción y las influencias de las fuentes de aporte de calor por radiación a través de las paredes de la cámara.

Como consecuencia de esta falta de conocimientos sobre el proceso, se ha profundizado en varios campos durante los últimos años: el conocimiento y regulación de la presión en el interior del liofilizador, el estudio de las variables térmicas que influyen en la congelación y sublimación del producto, el valor de la humedad residual en el secado secundario y la obtención de técnicas y procedimientos que informen como se desarrolla el proceso dentro del liofilizador para garantizar que este sea seguro, reproducible, efectivo y asegure la calidad final del producto.

Actualmente los científicos han clarificado los conceptos que condicionan las temperaturas básicas de la liofilización, dejando el término punto eutéctico únicamente para los productos cristalinos, mientras que para los amorfos, que son la mayoría, la terminología incluye los conceptos de colapso, temperatura de transición vítrea, melting, puffing, etc.

## **NACIMIENTO DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS Y LA LIOFILIZACIÓN**

En las décadas de los 30 a los 50, nacieron varios laboratorios farmacéuticos a partir de industrias químicas, fabricantes de materias primas (FAES; ANTIBIOTICOS; UQUIFA...), como proveedoras de productos básicos obtenidos por síntesis química.

También se crearon otros a partir de farmacias elaboradoras de especialidades populares (Farmacia ESTEVE en Manresa, Farmacia GAYOSO en Madrid, Dr. ANDREU y Laboratorios JUANOLA con sus pastillas en Barcelona, etc.). Muchos de ellos dependían principalmente de un producto estrella.



Varias empresas separaron los negocios del sector químico, del propiamente farmacéutico ya que las estructuras fabriles y las estrategias productivas y comerciales eran muy diferentes. La dependencia actual de la Industria Farmacéutica se basa más en la biotecnología y la ingeniería genética, que en la síntesis química.

En los años 60 había en España unos 760 laboratorios farmacéuticos. Con una distribución del 35% en Cataluña, el 18% en el País Vasco y el 15% en Madrid.

En 1969, de los 674 Laboratorios españoles, 293 se ubicaban en Barcelona (43%), 145 en Madrid (21%) y 50 en Valencia (7%). Pero a partir de estas fechas, el número de Laboratorios fue descendiendo.

Evidentemente, la situación de los laboratorios farmacéuticos en España estaba excesivamente fragmentada. Únicamente 5 Laboratorios superaban los 500 trabajadores, mientras que 396 tenían menos de diez. De los 24.115 trabajadores que se empleaban en esta industria, 11.327 eran hombres y 12.788, mujeres. Esto se explica por el elevado número de personal femenino destinado a las zonas de envasado y empaquetado totalmente manual.

Según una encuesta de Farmaindustria de 1971, el personal de la industria farmacéutica se componía de 36.892 trabajadores de los cuales sólo 3.931 (10,6%) poseían títulos superiores, que se distribuían en un 39% de farmacéuticos, un 21% de médicos, un 17% de químicos y solo un 1% de ingenieros.

En el año 1959, entre los 20 primeros Laboratorios de España, había 14 nacionales, de los que 12 poseían equipos de liofilización. De los 6 extranjeros, 5 también liofilizaban sus productos en nuestro país.

En cambio, en 1997, entre los 20 primeros Laboratorios de España, 4 eran nacionales; todos ellos situados en Cataluña, de propiedad y gestión familiar, con visión internacional y capacidad investigadora. Todos con equipos de liofilización en sus Laboratorios. De los 16 extranjeros, 12 disponían de esta clase de equipos.

Actualmente existen unos 400 Laboratorios Farmacéuticos, de los cuales 260 tienen actividad productiva. El 90% de ellos se encuentran situados en Barcelona y Madrid.

## **INSTALACION DE LIOFILIZADORES EN LABORATORIOS E INDUSTRIAS EN ESPAÑA**

En el año 1990, había en España unos 150 equipos industriales de liofilización en funcionamiento, instalados en 80 laboratorios farmacéuticos y veterinarios.

En 2007 ya sólo funcionaban unos 50 equipos de liofilización, de producción industrial, instalados en 40 Laboratorios.

Hay que tener en cuenta que actualmente el gran desarrollo de la liofilización se encuentra en Centros de Investigación y Desarrollo Galénico, en producción de reactivos, proteínas, vacunas y en general en el ámbito de la biotecnología y química fina, que normalmente utilizan equipos de pequeña producción o liofilizadores piloto.

El hecho de permitirse la fabricación de especialidades liofilizadas en Laboratorios especializados con instalaciones adecuadas para trabajar bajo contrato para terceros, ha contribuido mucho en la reducción de equipos de liofilización.

## **MAQUINARIA**

La evolución de un equipo de liofilización, desde las primeras unidades que se construyeron, hasta los modelos actuales, ha evolucionado siguiendo, en general, el mismo ritmo de las máquinas de producción farmacéutica.

En los inicios de la construcción de liofilizadores, su diseño sólo tenía en cuenta el proceso de liofilización. Interesaba que fuera capaz de realizar los tiempos de la liofilización, congelación, secado primario y secado secundario correctamente, suministrando una información básica del proceso con solo el control de la temperatura y de la presión.

En los años 60, los primeros liofilizadores eran de construcción vertical, no se podían esterilizar, con bandejas de fundición de aluminio y el sistema de cerrado de frascos en el interior de la cámara era

mediante bolsas de goma hinchables. Disponían de un sistema muy básico de regulación y control. Ya en la década de los 70 se empezaron a construir en diseño horizontal, esterilizables, con las bandejas de la cámara y del condensador en acero inoxidable, con control por microprocesador, iniciándose el conocimiento del proceso de liofilización en sus tres fases de congelación, secado primario y secundario.

En los años 60-70, disponíamos de unas máquinas muy manuales, fácilmente accesibles a todos sus elementos con sus componentes principales, compresores frigoríficos, grupo de vacío, cuadro de mandos, muy bien aplicados y con un rendimiento muy aceptable.

El diseño del liofilizador actual considera no sólo el proceso de la liofilización, sino que tiene en cuenta los requerimientos de las GMP, incorporando en el equipo los elementos necesarios para cumplirlas:

- Materiales de construcción en aceros inoxidables aptos para lograr un grado de acabado fino y soportar las temperaturas y presiones de trabajo.
- Instrumentos de control y programación con PC y archivos encriptados.
- Limpieza y esterilización del equipo incorporadas.
- Garantía de repetitividad del proceso.

Los liofilizadores son aptos para trabajar a muy bajas temperaturas, incluso con nitrógeno líquido, y a altas temperaturas para la esterilización por vapor.

Debido a la necesidad de cumplir con las normativas de seguridad, de aseguramiento de la calidad y de mayor información en los controles relativos al producto en curso de liofilización y valores de presión y temperaturas de la máquina en su pleno funcionamiento, se ha incrementado la aplicación de la electrónica e informática en todas las fases del proceso.

La evolución de estos elementos aplicados a un liofilizador, han propiciado un cambio importante, tanto en el proceso de fabricación del equipo como en los requisitos necesarios del personal que deba hacerlo funcionar en los departamentos de producción y man-

tenimiento. Se crea una necesidad de personal especializado en ingeniería, en electrónica y en informática.

Por el contrario, los elementos básicos de estos equipos han evolucionado muy poco en comparación con el resto de prestaciones. Compresores, bombas de vacío, estructura de la cámara-condensador, etc. continúan muy parecidas.

La necesidad de adaptarse a las Normas de Correcto Funcionamiento (NCF) ha modificado en gran medida los opcionales que rodean al liofilizador y, el tener que garantizar una esterilidad del producto liofilizado ha hecho que los sistemas de esterilización, carga y descarga automática sin presencia de personal, cerrado de frascos y capsulado interno, hayan cambiado totalmente el concepto de cómo se manipulaba antes un proceso de liofilización.

En un futuro cercano, el liofilizador no se considerará como un equipo aislado, sino que formará parte de un complejo que comprenderá:

- Liofilizador a una o dos puertas.
- Sistema de carga y descarga de los viales automatizado.
- Zona estéril totalmente robotizada sin presencia de personal.
- Proceso de liofilización automatizado con receta del proceso ajustada en continuo a las características térmicas del producto.
- Aplicación del PAT en vial individual y en continuo en el lote que se encuentra en proceso. Control de la Calidad por Diseño.
- Taponado y encapsulado del vial dentro del liofilizador antes de ser retirado.

Por el momento, no hay indicios de ninguna nueva tecnología que pueda reemplazar a la liofilización

## **EVOLUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y DE LA LIOFILIZACIÓN**

La evolución de la maquinaria y la necesidad de mayores controles de producción, mantenimiento y garantía de la calidad, ha hecho

que el concepto de laboratorio farmacéutico como empresa familiar, dirigida por uno o varios farmacéuticos que cuidaban de todos los procesos de producción y control, se haya transformado en una empresa muy especializada con departamentos de I+D, Galénica, Ingeniería, Mantenimiento, Dirección de Producción, Garantía de Calidad, etc. al frente de los cuales haya ingenieros, químicos, biólogos, economistas, etc. y algún farmacéutico, al menos como responsable garante.

Esta misma evolución hace necesario adecuar los locales en los que se elaboran los productos estériles, entre ellos los liofilizados.

A finales del siglo XX, la industria farmacéutica realizó un gran esfuerzo de inversión en I+D+i que ha desarrollado en gran medida los medios de control, conocimiento del proceso, garantía de repetición, etc.

Los conceptos de desinfección, asepsia y esterilidad, fueron imponiendo un rigor de garantía de calidad que obligaron a reestructurar totalmente el concepto de fabricación en estéril.

Durante las tres décadas de los años 60 a 80, la industria farmacéutica disfrutó de una gran expansión y desarrollo industrial, de un considerable aumento del consumo y por lo tanto de los beneficios.

En la década de los 60, la liofilización fue una de las técnicas de preparación de formas farmacéuticas más difundidas en este sector industrial. Por ser una técnica de elaboración de inyectables de elevado coste en instalación, mantenimiento y largo proceso de fabricación, los Organismos Reguladores de los precios de venta permitían un sobreprecio en su elaboración. A ello se sumaba la posibilidad de mezclas de principios activos y excipientes que debían ser conservados por liofilización. Los llamados “cócteles” que la mayoría de veces eran formulaciones con mezclas amorfas que presentaban grandes dificultades para producir un producto liofilizado estable. El número de registros de productos farmacéuticos liofilizados creció y con ello los Laboratorios que disponían de equipo de liofilización

Por el contrario, en 1971 la FDA reglamentó la asociación de medicamentos y los organismos sanitarios españoles aconsejaron la

instauración de exclusivas terapéuticas a base de productos puros sin asociaciones, lo que fue reduciendo considerablemente su aplicación a las estrictamente necesarias, y por lo tanto, desaparecieron del mercado un gran número de productos liofilizados. Debido al elevado coste que representaba el mantenimiento de la zona de liofilizados, fueron muchos los Laboratorios que retiraron del mercado los cócteles liofilizados y cerraron las zonas y los equipos de liofilización.

Algunos de estos liofilizadores pasaron a industrias alimentarias y químicas para la liofilización de jalea real, extractos vegetales, y productos no estériles.

De 1980 a 1995, sucede un fenómeno atípico en el mundo de la liofilización. Se abre un gran mercado de exportación de antibióticos liofilizados a granel, principalmente ampicilina y cloranfenicol, en los mercados de China e India.

Esto llevó a que en España, unas 5 industrias químico-farmacéuticas instalaran grandes liofilizadores de 20 a 30 metros cuadrados de superficie de carga, unos 200 a 400 kg de capacidad de condensación, que forzó a los fabricantes de liofilizadores a suministrar estos equipos atípicos para la industria farmacéutica, acostumbrada a liofilizar en viales y ampollas.

Pronto, ambos países, China e India, desarrollaron sus propias tecnologías, en un principio importando los equipos y actualmente fabricando los liofilizadores de estas características en sus respectivos países. Hoy en día, la mayoría de estos grandes liofilizadores que estaban instalados en España, se han destinado al desguace.

A mediados del siglo pasado, cada Laboratorio fabricaba todos sus productos con la casi totalidad de formas galénicas conocidas, lo que requería una líneas de producción muy diferentes las unas de las otras. Se vivía una situación evolutiva que iba de una actividad entre lo artesanal y manual hacia una evolución verdaderamente industrial.

Actualmente son pocos los Laboratorios que producen un gran número de formas farmacéuticas, ya que las exigencias en el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos,

para obtener unos estándares de calidad, hacen necesaria una especialización con maquinaria de producción y control de elevado coste que deben ser rápidamente amortizados.

En esta especialización ha influido mucho la manipulación de sustancias tóxicas, activas y sensibilizadoras como los citostáticos, antibióticos y productos alergénicos que requieren instalaciones independientes, asiladas y muy costosas.

Realmente el cambio ha sido muy espectacular, pero se prevé que en un futuro no muy lejano se deberá realizar otra fase evolutiva hacia especializaciones muy definidas. Están apareciendo nuevas tecnologías, nuevas terapias y nuevos medicamentos. Las nanotecnologías, los marcadores dirigidos del API, la medicina regenerativa y algo que aún está lejano como es la aplicación de la medicina personalizada. La liofilización será básica para el desarrollo de estas tecnologías.

Hoy en día, la principal aplicación de la liofilización se centra en los productos biofarmacéuticos. Cada vez más, la industria farmacéutica tiene mayor apoyo en la biotecnología, para tratar enfermedades específicas. Su elevado coste de investigación, desarrollo galénico y producción hace que los equipos y procedimientos empleados en su fabricación, garanticen la máxima calidad del producto obtenido, así como una total uniformidad en todos los lotes.

La biotecnología está abriendo numerosas posibilidades y puertas novedosas y se está convirtiendo en la tecnología farmacéutica que marcará el futuro de los medicamentos: los fármacos de las próximas décadas serán mucho más específicos al atacar una determinada enfermedad, aportando terapias más personalizadas para cada paciente concreto.

En la actualidad el 20% de los medicamentos nuevos son de origen biotecnológico y se calcula que en los próximos años, más de la mitad de los fármacos que se desarrollan, se habrán creado mediante biotecnología.

La FDA ha aprobado una larga lista de bioproductos tales como péptidos, proteínas, vacunas, oligonucleótidos y productos celulares.

Así, hasta el 2003 la FDA ha aprobado 330 bioproductos, de los cuales un 46% son liofilizados. (Fuente: Lyophilization of Biopharmaceuticals. Editado por H. Constantino y M. Pikal – 2004).

Nuevos productos liofilizados están siendo desarrollados en el campo de los liposomas, ácidos nucleicos, enzimas. La liofilización es una importante base escogida por los científicos para la formulación, preparación y conservación de estos productos.

Actualmente se está viendo que, al igual que han hecho otros sectores industriales, como el del automóvil y el de la electrónica, la mayoría del gasto en el departamento de calidad se emplea en detectar los elementos fuera de especificaciones que deben ser destruidos y que producen un elevado gasto que no produce retorno.

Se está comprobando que el conocimiento del proceso y una ajustada inversión en calidad de diseño y en mejora de los procesos, puede llevar a la obtención de beneficios muy interesantes. Hace unos años, la mayor inversión de los laboratorios farmacéuticos estaba orientada a la investigación y a la clínica para el desarrollo de nuevas moléculas. El incremento en la complejidad de los productos y los procesos hacen que la orientación esté cambiando la inversión que se dirige hacia la reducción de costes de producción.

Si se introducen métodos de control y mejora de la producción, se lograrán niveles de defectuosos muy bajos, aumentando la rentabilidad del producto.

Hace unos años, un producto farmacéutico debía ser principalmente seguro, puro y eficaz. Actualmente la industria posee una serie de herramientas que pueden mejorar la eficiencia y a la vez garantizar esta calidad, pero al mismo tiempo, obtener una importante reducción de costes en producción y control de calidad.

Una de las utilidades que aporta la incorporación de los métodos de trabajo desarrollados bajo el marco de las Guías ICH Q8/Q9/y Q10 es que facilitará los procesos de transferencia de tecnología para la fabricación por terceros. Ello será importante para los productos liofilizados que requieren instalaciones costosas.



La ventaja de haber definido un espacio de diseño para cada producto permitirá ver si la fabricación en otra planta está dentro del espacio de diseño previsto y, por lo tanto, los parámetros de materiales de entrada y proceso que se han estudiado y definido conducen a un producto correcto.

A fin de cumplir con las normativas actuales, es necesario efectuar pruebas y ensayos de escalabilidad, es decir, pasar de la fabricación “manual”, que se realiza en las plantas piloto mediante equipos pequeños y con cantidades de API muy reducidas, a una fabricación industrial, con equipos automatizados a gran escala, realizando todos los ajustes necesarios en el proceso industrial. La planta piloto, permitirá ajustar el proceso, temperaturas y tiempos de duración en las tres fases de la liofilización, congelación, secado primario y secado final, hasta obtener una receta escalable de la forma más eficiente y segura posible.

## **APLICACIONES DE LA LIOFILIZACIÓN**

Aparte de la aplicación galénica de la liofilización en la presentación de los productos en viales para inyección, se están desarrollando nuevas tecnologías para la dosificación de API's en formas farmacéuticas liofilizadas no inyectables tales como:

- Comprimidos liofilizados envasados en blister, para obtener una rápida disolución y absorción, de aplicación en humana y veterinaria con nombres genéricos tales como LYOC, FLAS, LIOTAPS.
- Aerosoles con el API liofilizado mezclado en el momento de su uso.
- Liofilización en gránulos.
- Liofilización de liposomas, soportes sofisticados para cremas faciales, de aplicación en cosmética.
- Colágeno liofilizado sobre estructuras de gasa para facilitar el crecimiento de los tejidos en quemados.
- Congelación por separado de dos productos incompatibles que serán liofilizados a granel.
- Liofilización de pigmentos para colorantes y tinturas del pelo utilizados en cosmética para aumentar el brillo y el color.

- Tecnologías aplicadas a la liofilización de micropartículas de fármacos recubiertos por un polímero para liberación controlada del API.
- Utilización de solventes diferentes al agua: Terbutanol, etanol, ciclohexano, dioxano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dióxido de carbono, amoníaco.

## **APLICACIONES NO FARMACÉUTICAS E INDIRECTAS**

Quisiera, a modo de anécdota, describiros algunas aplicaciones curiosas de la liofilización no farmacéutica.

La Empresa sueca “PROMESA”, ha desarrollado un procedimiento de inhumación de cadáveres humanos, siguiendo un proceso de descomposición biológica natural: la liofilización de los cadáveres. El procedimiento es el siguiente: Se congela el cadáver en un baño de nitrógeno líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$  y por medio de una vibración del hielo, se reduce a polvo orgánico congelado. Se introduce en la cámara de un liofilizador y se sublima el hielo. Solo queda un polvo liofilizado con un peso inferior a un quinto del total. El consumo energético es moderado y el procedimiento está considerado de alto rendimiento ecológico al no contaminar con emisión de humos ni residuos contaminantes. Los restos liofilizados se colocan en un pequeño ataúd hecho de almidón y queda apto para ser enterrado. Se entierra superficialmente y en 6 a 12 meses se transforma en tierra enriquecida. Siguiendo la máxima de “polvo eres y en polvo te convertirás” será un magnífico abono para las plantas del jardín. Según frase de PROMESA “que mejor reencarnación que esta puede esperarse, ya que las plantas representan un símbolo de la persona, contribuyendo a un mejor conocimiento y respeto por el ecosistema del que forma parte todo elemento vivo”.

Otra aplicación, esta vez más sabrosa, que ha recorrido el mundo de la mano de nuestro cocinero internacional Ferran Adrià, es la liofilización de espumas, mousses y texturas, creando platos y postres tan exóticos como son los calamares y pulpitos liofilizados, la espuma de pistacho, el liofilizado de gelatina fría en infusión de piña verde de pino, etc.

La liofilización tiene aplicación en otros campos como son el tratamiento de flores para su conservación, principalmente rosas y grandes flores secas; los alimentos destinados a ancianos, enriquecidos con proteínas y vitaminas de fácil ingestión, así como la alimentación para navegantes, deportistas y astronautas a base de dietas combinadas, con la ventaja de su larga conservación y poco peso en el transporte individual; restauración de libros, mapas y documentos, dañados por inundaciones accidentales o provocadas a causa de un incendio; en Estados Unidos está muy extendida la aplicación de la liofilización en taxidermia, para la conservación de pequeños animales liofilizados. Tratamiento de restos arqueológicos marinos, barcos fenicios, pieles, objetos de madera sumergidos durante siglos en el fondo del mar y que para ser conservados requieren ser secados por liofilización.

Gracias a todos.



## BIBLIOGRAFÍA

- Castillo R. [www.cincodias.com/articulo/Sentidos/Liofilizacion-ultima-tecnica-Ferran-Adria/20060114cdscdicst\\_2/cds5se/](http://www.cincodias.com/articulo/Sentidos/Liofilizacion-ultima-tecnica-Ferran-Adria/20060114cdscdicst_2/cds5se/).
- Constantino H, y Pikal M. “Lyophilization of Biopharmaceuticals” AAPS – Press. 2004.
- Consultado en [www.promessa.se/index\\_spa.asp](http://www.promessa.se/index_spa.asp) en 01/2009.
- Farmaindustria. 2004 “La industria Farmacéutica en cifras”.
- “Guide inspection of lyophilisation of parenterals”. 07/1993 [www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/lyophi](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/lyophi).
- Faus J, Segarra O. “Farma, Un viaje por la industria farmacéutica. Ediciones Gestión 2000. Barcelona 2008.
- ICH Q8 “Pharmaceutical Development”. Steep 5. November 2005.
- ICH Q9 “Quality Risk Management”. Steep 5. November 2005.
- ICH Q10 “Pharmaceutical Quality Systems”. Steep 3. May 2007.
- McCormick K. “Right, not just first time, but every time”. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences 2004; 9 (2):57.
- Museo Nacional de Arqueología Marítima. Murcia. Pecios fenicios.
- Puig N. “La nacionalización de la industria farmacéutica en España: El caso de las empresas alemanas, 1914-1975”. Doc. de Trabajo 2001/2. Fundación Empresa Pública. Madrid.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Amela J. “Desenvolupament galènic: Una proposta de futur per a la indústria farmacèutica”. Nov. 2006.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Berga P. “Contribució de la Indústria Farmacèutica Catalana en la recerca de nous medicaments”. Mayo 2004.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Cemeli J. “Entorno tecnológico del medicamento”. Mayo 1987.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Cemeli J. “La indústria Farmacèutica a Espanya: consideracions sobre la conjuntura actual i perspectives de futur”. 1998.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Piulats J. “La biotecnologia farmacèutica en el tractament del càncer”. Sept. 2007.
- Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Salazar R. “Aplicación del concepto de calidad total a la industria farmacéutica”. Nov. 1991.
- Sharp J. “Validation – How valid?”. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. 2004; 9 (2); 37-48.



