

# **CONTAMINACIONES CRUZADAS EN LAS SUSTANCIAS ACTIVAS**

## **DISCURS**

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

**Excel·lentíssim Sr. Rafael Beaus Codes**

Celebrat el dia 13 d'octubre de 2014

## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Oriol Valls**

Barcelona

2014

*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-21238-2014  
GAM

*A la memoria de mi padre,  
Antonio Beaus Mora, primer farmacéutico de  
las cuatro generaciones de farmacéuticos.*

*“Es justamente la posibilidad de realizar un sueño  
lo que hace que la vida sea interesante”*

*EL ALQUIMISTA de Paulo Coelho  
(Una novela sobre los sueños y el destino)*



**Excelentísimo Señor Presidente**  
**Excelentísimos e Ilustres Señoras y Señores Académicos**  
**Dignísimas Autoridades**  
**Señoras y Señores**  
**Queridos amigos y familiares**

Mis amigos saben que soy fundamentalmente optimista e intrínsecamente trabajador. Suplo mi falta de inteligencia con muchas horas de trabajo. Soy farmacéutico por atracción hacia los estudios de Farmacia, tan amplios y dedicados al arte de curar y soy farmacéutico de Industria por profunda vocación y en contra de lo que habría sido natural, el continuar la tarea de mi padre en la Oficina de Farmacia.

Desde mis 23 años estoy trabajando en y para la industria del medicamento y estoy muy agradecido por haber tenido la suerte de vivir casi todos los aspectos del medicamento. Siempre he dicho que pagaría por tener el trabajo que he tenido en cada momento (siempre que no estaba mi jefe, no fuera a tomarlo al pie de la letra) y encima me han pagado por hacerlo.

Sin embargo, en mi optimismo no pensé nunca que me vería en esta digna Academia y menos formando parte de ella como Académico Numerario. Quiero agradecer especialmente a los compañeros que me nombraron Académico Correspondiente hace 12 años y muy especialmente a los que ahora me han elegido para formar parte de esta Real Institución. Muchas gracias y contad con mi total apoyo y dedicación.

Será un orgullo llevar la medalla número 13 que ostentaba la Excelentísima Dra. María del Carmen de la Torre Boronat, catedrática de Bromatología y Toxicología de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona y fundadora de la Associació Catalana de Ciències de

l'Alimentació. Espero ser merecedor de ella, con la profesionalidad y alto nivel que tiene la eminente Dra. De la Torre.

Por otra parte, me entusiasma que sea el número 13, ya que el 13, pese a su mala fama en nuestra cultura, es un número muy especial para el matrimonio Beaus. El 13 debo decir que ha sido por circunstancias mi número mágico desde que hace 55 años, un 13, inicié una relación formal con aquella niña que ha estado a mi lado acompañándome toda una vida y dándome cuatro hijos que han colmado mi vida de sentido y de continuidad generacional con esos nietos que llenan nuestra casa de felicidad.

Este acto me emociona profundamente y me llena de agradecimiento hacia las muchas personas que me han ayudado a lo largo de mi vida y de mis más de 50 años de profesión farmacéutica. Familiares, profesores, catedráticos y colegas que me han formado y me han hecho entusiasmar-me con la profesión de industrial farmacéutico.

La lista de agradecimientos llevaría todo el tiempo previsto, ya que, afortunadamente, he contado con muchos colegas que me han dado ánimo para luchar y seguir adelante ejerciendo la profesión que me llena de satisfacciones: profesional de la industria farmacéutica.

He tenido la suerte de encontrarme gente de bien, que me ha orientado en la profesión y he contado con el apoyo de amigos y muy especialmente de mi compañera de viaje por la vida, María Rosa, que supo estar a mi lado en momentos buenos y no tan buenos y sin la que no podría haber gozado de la felicidad de estos últimos 55 años. Parece una cifra importante, pero esos 55 años han pasado en un instante.

Me inicié como Jefe de Formas Sólidas en los Laboratorios Hosbon, que fueron absorbidos por Hoechst-Sanofi y pasé por todas las secciones. Recibí formación empresarial y técnica, fui Jefe de Fábrica y Director Técnico y Director en la filial de Brasil durante 5 maravillosos años. Pasé a Laboratorios del Norte de España (a los que propuse cambiar el nombre por Laboratorios Cusí en homenaje a la familia fundadora) pero continué en contacto con la familia Folch, propietarios de Hosbon, a través de una empresa fabricante de Sustancias Activas Farmacéuticas estériles, LIESSA de la que éramos accionistas varios técnicos de Hosbon y los propietarios. A finales de 1978 tuve que ocupar el puesto de Director General de esa empresa y dejé con pesar esos Laboratorios Cusí para entrar al mundo de la Química Farmacéutica, en el que sigo trabajando.

A todos esos compañeros y empresarios que tuvieron fe en mí les debo esta alegría de trabajar en un sector de la salud que tanto aprecio.

Muy especialmente agradezco a esta docta Reial Acadèmia de Farmàcia el honor de ofrecerme figurar entre el número de sus académicos. Me siento muy orgulloso y doy mi más efusivas gracias a los que me presentasteis y a los que me votasteis para ello. Espero ser digno de vuestra confianza.

Permítanme que después de estos recuerdos pase al discurso reglamentario.





## **INDICE**

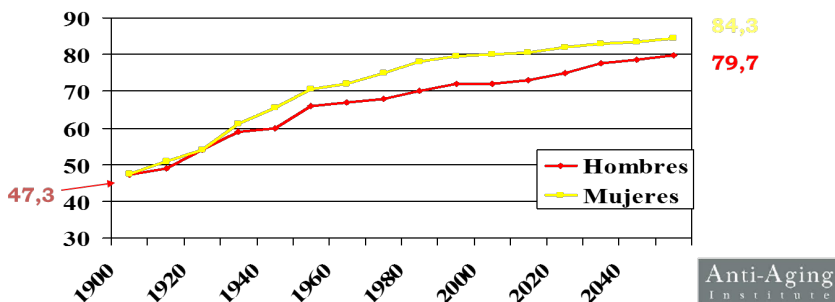
INTRODUCCIÓN .....	13
LOS API, SU PAPEL EN EL MEDICAMENTO, SITUACIÓN ACTUAL EN LA 2ª DÉCADA DEL SIGLO XXI .....	15
a. ¿Qué son API? Su historia y el desprecio científico a favor de la galénica .....	15
b. Medicamento versus API .....	16
CONCEPTO DE PLANTA FABRICANTE DE API.....	17
a. Planta de síntesis clásica, poliprodueto, multipropósito .....	17
b. Contaminación cruzada: Su posibilidad - Sus consecuencias - Riesgo de no detección - Validación de limpieza clásica - Alérgenos .....	18
c. API Alérgenos .....	20
CONTENCIÓN DE FÁRMACOS .....	21
CONCLUSIONES .....	25



# CONTAMINACIONES CRUZADAS EN LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

## 1. INTRODUCCIÓN

La evolución del medicamento ha sido paralela a la evolución del ser humano tecnológico actual, iniciado en unos orígenes empíricos de observación de la naturaleza y su entorno, buscando paliativos para el dolor y la enfermedad en el entorno que nos rodeaba. Ese aprovechamiento de las actividades naturales y conocimiento de acciones curativas o paliativas de lo que la naturaleza nos ofrecía, era similar a la búsqueda de alimento en el entorno y fue universal hasta finales del siglo XIX. En paralelo la expectativa de vida al nacer se mantuvo alrededor de los 43 años hasta inicio del siglo XX.



Nuestra especie, todavía relativamente “nueva” en esos pocos cientos de miles de años de evolución, desde la salida de África no era capaz de superar los 50 años como expectativa de vida.

La revolución del conocimiento empírico y su paso a un conocimiento racional, cuestionando los axiomas implantados y razonando científicamente, junto a una revolución industrial en paralelo, llevaron a cambios importantes también en la producción de alimentos, en la higiene y en los conocimientos científicos. Los medicamentos pasaron de un origen natural, a principios activos de síntesis que imitaban a los productos naturales y los intentaban mejorar. El ser humano, en general pasó a nueva expectativa de vida que le llevó de menos de 50 años de esperanza de vida a casi el doble y a conocer, de forma masiva, la vejez. Evidentemente todavía casi la mitad de nuestra especie mantiene expectativas de vida

bajas y eso podría ser un discurso de interesante debate, pero regreso a nuestra sociedad desarrollada y a nuestro presente próximo.

Hasta finales del siglo XX hemos mantenido una idea preconcebida sobre la acción general de los medicamentos, sin utilizar el concepto de la diversidad de respuesta y de la complejidad de metabolización del medicamento en cada individuo.

Como un axioma entendíamos que: Los antihistamínicos bloquean la respuesta histamínica, los antiinflamatorios disminuyen la inflamación, los analgésicos calman el dolor y los antibióticos atacan la infección.

El desarrollo científico, la farmacocinética y una nueva comprensión sobre el comportamiento individual y la variabilidad en la respuesta de cada individuo, nos ha llevado en este siglo XXI a un cambio sustancial del conocimiento de la acción terapéutica de los medicamentos y de sus efectos secundarios. A este conocimiento se ha llegado, desgraciadamente, a base de fracasos y de un extraordinario avance en conocimientos de técnicas de farmacovigilancia.

En resumen, hemos aprendido que la actividad establecida de los fármacos, tiene un comportamiento gaussiano con unos extremos sin efecto notable y en el otro extremo, con un gran efecto y problemas iatrogénicos. Esto será la base de una farmacoterapia personalizada que ya se ha iniciado.

La accesibilidad a sistemas sanitarios y la generalización del acceso a una adecuada terapéutica, junto con ese notable incremento de años de vida y de vejez, lleva a una creciente demanda de medicamentos. Consecuentemente el medicamento se ha industrializado para atender esa demanda.

Nuestra especie (en Occidente) ha pasado de pócimas específicas e individuales preparadas en la botica, a medicamentos de relativa fácil adquisición y precio asequible, fabricados por millones de unidades a partir de sustancias activas producidas en industrias farmacéuticas de base que atienden a una clientela global de fabricantes de medicamentos.

En los últimos 50 años, mi vida profesional se ha movido en este apasionante mundo del medicamento industrial, tanto del producto acabado como, en especial, en el mundo de la fabricación industrial de las Sustancias Activas

Farmacéuticas, los llamados API (Active Pharmaceutical Ingredients).

Hoy intentaré centrar mi discurso en la problemática que plantea la producción masiva de estos API, sustancias activas, la creciente aparición de fármacos cada vez más activos y el importante problema de contaminación cruzada entre sustancias activas diversas.

## **2. LOS API, SU PAPEL EN EL MEDICAMENTO, SITUACIÓN ACTUAL EN LA 2ª DÉCADA DEL SIGLO XXI**

### **a. ¿Qué son API? Su historia y el desprecio científico a favor de la galénica**

Los medicamentos “históricos” eran preparados directamente a partir de las plantas y sus partes (flores, hojas, raíces), de minerales o de los órganos animales y en su administración no se separaba el principio activo.

Hubo tímidos intentos durante el siglo XIX para aislar principios activos de sustancias naturales, como la morfina del opio y se dieron los primeros pasos, a finales de ese siglo XIX, para la obtención sintética de sustancias activas reproduciendo principios activos naturales, como la fenacetina o el ácido acetilsalicílico, aspirina que sigue en gran uso más de un siglo y medio después. Desde entonces se ha disparado el arsenal terapéutico sintético o semisintético dentro del mundo de la Química Fina, que es la rama de la química que se separa de la Química Básica de gran volumen, para fabricar las llamadas Especialidades Químicas en procesos productivos de tamaño discreto.

Ya no bastaba con intentar emular las sustancias activas naturales, sino que se modificaron y se crearon materias primas nuevas con actividades desconocidas hasta ese momento. El desarrollo de la investigación farmacéutica está en constante evolución y ha pasado a obtener actualmente nuevos fármacos extraordinariamente activos.

No me extenderé explicando el cambio en la terapéutica actual y sus avances, sino que me centraré en la importancia y el impacto que estas extraordinarias actividades pueden producir en el concepto clásico de la fabricación de los fármacos y las posibles contaminaciones cruzadas.

## **b. Medicamento versus API**

La industrialización de los medicamentos de la segunda mitad del siglo pasado y su enorme crecimiento y distribución mundial, que tanto contribuyó al crecimiento de la expectativa de vida, vino acompañada de algunos episodios de problemas por errores o por desconocimiento de determinados cambios y mejoras podrían producir consecuencias indeseables en determinada población. Consecuentemente se crearon sistemas de vigilancia y normas de producción de fármacos que evitaran errores o efectos no controlados. Esta normativa se centró en los medicamentos acabados y en la producción de las formas farmacéuticas en los Laboratorios Farmacéuticos, dejando de lado a la fabricación de las Sustancias Activas, que se producía generalmente en plantas químicas especializadas en fabricación de múltiples API.

La producción de los medicamentos pasó treinta años de separación mental y legal, entre la fabricación del producto final y la producción de los principios activos que eran la base farmacológica de esos medicamentos. La globalización y la especialización necesaria del sector farmo-químico y del sector galénico, llevó a un cierto distanciamiento entre los fabricantes de los principios activos y los productores de los medicamentos acabados. Se desconocía cual era el proceso de fabricación de los principios farmacéuticos que se adquirían y, en ocasiones, hasta quién era el fabricante de las sustancias que se empleaban en los medicamentos.

Se confiaba en la calidad del material por su contraste contra la Monografía de las Farmacopeas, mediante las técnicas analíticas allí descritas. Desgraciadamente las Monografías describen y buscan lo concerniente al material concreto pero no pretenden asegurar la ausencia de cualquier otro producto que no debería estar en ese material. Es difícil encontrar lo que no se está buscando.

Solamente en la primera década de este siglo XXI hemos vuelto a reconocer que los medicamentos solo podrán tener la calidad que tengan los principios activos que contienen y se ha pasado a buscar la mayor calidad posible en la fabricación de las sustancias farmacéuticas, regulando y vigilando su producción e integrándola totalmente en la cadena farmacéutica. Nuevamente la responsabilidad de quien fabrica el medicamento acabado está vinculada a las Sustancias Activas y a su fabricación y se exige un conocimiento directo del proceso de producción de estas Sustancias. El especialista en el medicamento, el Director Técnico (QP,

Qualified Person en terminología técnica), debe conocer el origen de sus sustancias activas, debe documentar el proceso de fabricación, sus riesgos para la calidad del fármaco y debe responder ante las autoridades y la sociedad, que ese fármaco solamente utiliza sustancias conocidas que han sido fabricadas siguiendo los principios básicos de las Normas de Correcta Fabricación, GMP y en instalaciones adecuadas, con procesos validados y sin riesgos de contaminaciones cruzadas ni indeseables.

No es una tarea fácil conocer los diferentes procesos de fabricación de los múltiples productores de los principios activos, distribuidos por todo el mundo. La globalización y el mercado libre, junto a la necesidad de abaratar costes llevan a frecuentes cambios de fabricantes. Esto conduce a la necesidad de conocer los diferentes procesos y diversidad de instalaciones para su producción que podrían afectar a los medicamentos en que intervienen.

### **3. CONCEPTO DE PLANTA FABRICANTE DE API**

#### **a. Planta de síntesis clásica, poliproducción y multipropósito**

Intentaré describir un perfil de los fabricantes de API para entender la problemática planteada.

La fabricación de Sustancias Activas se inició industrialmente en empresas químicas que fabricaban colorantes y otros productos y siguió así aunque pertenecieran a empresas farmacéuticas que fabricaban medicamentos con esos productos.

Usualmente estas fábricas, aunque pertenezcan a un Laboratorio Farmacéutico, están localizadas en edificios alejados de los de fabricación de formas finales y suelen denominarse con otro nombre diferente o son empresas totalmente ajenas.

Desde su origen los fabricantes de API producen diversas sustancias químicas, en instalaciones multiproducción que pueden tener líneas dedicadas total o parcialmente a un único producto. Los lotes de fabricación son generalmente de tamaño reducido (comparado con la fabricación continua de la Química Base), aunque pueden ir desde pocos gramos a más

de 1 tonelada. Los costes de fabricación de estos API pueden representar entre un 60 a un 85% del precio de venta y para rentabilizar las inversiones deben buscar utilizar las instalaciones y fabricar lo máximo posible en ellas.

Evidentemente se buscan varios clientes (salvo en *contract manufacturing*) y es habitual que los fabricantes de API vendan en muchos países y produzcan varias Sustancias Activas, no siempre de la misma familia terapéutica.

Actualmente los fabricantes de Sustancias Farmacéuticas están sometidos a regulación similar a la del medicamento final y tienen una organización de Calidad y unos requerimientos regulatorios que inciden en la versatilidad para hacer cambios y en los costes. Ello ha llevado también a estos fabricantes a externalizar las primeras fases de fabricación de estos API en plantas químicas menos “farmacéuticas”. Dado que muchos intermedios pueden ser comunes para varios API estas fábricas contratadas pueden rentabilizar su producción y tener costes menores.

En resumen, el control y conocimiento de los procesos de fabricación de los API resulta más difícil al haber varias posibilidades de origen de los primeros pasos y ser realizados en plantas no siempre sometidas a las normas de correcta fabricación. Esto complica mucho el buen conocimiento de la cadena de producción y el procedimiento de auditorías necesarias para obtener ese conocimiento.

### **b. Contaminación cruzada: Su posibilidad - Sus consecuencias - Riesgo de no detección - Validación de limpieza clásica -**

Una síntesis se suele realizar en varios reactores, siguiendo varios pasos de síntesis (en ocasiones más de cuarenta pasos) con reacciones, extracciones, purificaciones y aislamientos que utilizan filtros Nutcha, o centrifugas, moliendo, tamizando, secado, etc. Por tanto utilizando equipos complejos y de limpieza complicada. La prevención de contaminaciones cruzadas debe ser una prioridad en la fabricación de las sustancias farmacéuticas, sean API o excipientes.

Los equipos se utilizan en muchas fábricas, para producir diferentes sustancias activas, que pueden ser de acción farmacológica muy diferente,



con diferente dosificación en terapéutica y con diferente identificación analítica. El riesgo de contaminación proviene, no solamente de suciedad sino, en mayor medida, de los otros productos fabricados en las diversas plantas en las que se produce.

Para reducir el riesgo de contaminación cruzada las Normas de Correcta Fabricación determinan unos procesos de Validación de limpieza de equipos y locales, encaminados a demostrar el bajo nivel de contaminación extraña arrastrado por un lote durante su fabricación, lo que denominamos el MACO (Maximum Available CarryOver) y otros parámetros semejantes. Este valor está relacionado con la cantidad residual, la actividad de la sustancia fabricada previamente y con el tamaño del lote a fabricar seguidamente. Remito para mayor detalle a la magnífica colección de libros sobre Validaciones y Tecnología Farmacéutica del Profesor Salazar y sus colaboradores.

En general se indicaba una cifra mágica como límite, cuando no hay límites claros: 10 partes por millón, 10 ppm, que parecía una cifra bajísima. Se utiliza el NOEL (*no observed effect level*) nivel al que no se observan efectos y el PDE, nivel de exposición diaria permitida, antes llamado ADE (exposición diaria aceptable). Otros valores absolutos de referencia eran 1/1000, un milésimo, de la dosis terapéutica usual.

Sin embargo hay equipos de difícil limpieza o que aparecen como limpios en las condiciones del test de limpieza, pero que retienen cantidades farmacológicamente activas que pueden arrastrarse a los siguientes lotes en determinadas circunstancias. Así hemos encontrado contaminaciones debidas a columnas purificadoras que, una vez lavadas, no desprendían producto notable en un control de limpieza y análisis de restos del producto anterior por debajo del límite de detección. Al utilizar estas columnas aparentemente limpias en otro producto, han liberado cantidades muy bajas, pero capaces de producir acción farmacológica que ha llevado al hospital por hiponatremia a 12 personas. Los productos eran polipéptidos de alta actividad y, desafortunadamente, las técnicas analíticas de farmacopea no permitían detectar la contaminación del producto anterior que, además, era activo desde 0,002mg ( $2\mu\text{g}$ ), frente al siguiente producto fabricado que se dosificaba a 165mg. Es evidente que esta dosis, 85.000 veces mayor puede expresar efectos indeseables del péptido anterior en una parte de la población. De hecho se habían vendido varios miles de unidades y solamente se detectaron 12 casos de hiponatremia y, aunque podamos pensar que no todos los casos obligaron a hospitalización y

algunos pudieron no ser detectados, está clara la diferencia de respuesta entre la población. También está claro algo que ya sabemos pero no suele tenerse suficientemente en consideración: los métodos analíticos no son universales y difícilmente encuentran aquello que no se busca.

Las actividades de los nuevos fármacos han superado límites muy bajos y, cómo ya he indicado al inicio de esta exposición, la respuesta del ser humano es amplia y con gran sensibilidad en unos casos y muy baja respuesta en otros, por lo que las dosis terapéuticas se fijan en un promedio de esta distribución gaussiana. Ello lleva a encontrarse, en alguna ocasión, aquellos pacientes muy sensibles, con productos de gran actividad que pueden alcanzar niveles de acción farmacológica en estos pacientes. Las cifras de afectados pueden no ser muy altas, pero es inadmisibles que se administre un fármaco para curar y produzca efectos secundarios que corresponden a otra sustancia presente, que no debería estar allí.

### **c. API Alérgenos**

Las habituales plantas multiproducto que cuentan generalmente con líneas de trabajo de equipos multipropósito, disponen en las buenas instalaciones de exposición del producto abierto solamente a ambientes limpios con aire filtrado por sistemas de alta eficiencia HEPA (High Efficiency Particle Air/Arresting) que filtran y retienen más del 99,97% de partículas de tamaño superior a  $0,3\mu\text{m}$ . Esto limita la posibilidad de difusión del polvo por toda la fábrica. Tradicionalmente este aire se recircula en buena parte, para conservar su temperatura a niveles de confort. Las salas “blancas” de estas instalaciones están clasificadas como ISO 8, Grado “D” que limita a 3.520.000 las partículas mayores de  $0,3\mu\text{m}$  y a 29.000 las mayores de  $5\mu\text{m}$  y se limita el movimiento de personas y materiales, hay cambios de ropa para no mover polvo de unas zonas a otras y un gradiente de presiones para contener el polvo en las salas donde se produce. Este estándar es el de las mejores condiciones de trabajo para productos normales. No todas las instalaciones tienen ese nivel y, generalmente, este nivel solamente se aplica en las últimas etapas y no en los primeros intermedios. También es usual que esta zona de acabados sea multiproducto y que los filtros se cambien muy de tarde en tarde, con lo que pueden permanecer restos de polvo de otros productos anteriormente manipulados en estas salas.

La clara posibilidad de que se recircule polvo de otros productos de ta-

maño inferior a la retención de los filtros o de que no se gestionen correctamente las presiones diferenciales que hacen de barrera entre salas, es un riesgo que debe evaluarse. Por supuesto deben considerarse de alto riesgo de contaminaciones cruzadas aquellas instalaciones en las que se expongan los productos a ambientes en los que no existen estas salas cualificadas Grado “D” o que recirculen polvos muy activos o muy finos, que no se retienen en los filtros HEPA habituales.

Esta contaminación cruzada procedente de salas blancas multipropósito o de restos de lotes y productos anteriormente fabricados debe tenerse en cuenta muy especialmente en la producción de sustancias altamente activas y, especialmente, en la de sustancias alergénicas capaces de dar reacciones importantes con dosis muy bajas de producto.

Las sustancias alérgicas producen reacciones inmunológicas exageradas ante estímulos que no son notados por la mayoría de la población. La cantidad para producir una reacción inmunológica no está cuantificada ni es siempre la misma para la población alérgica, ni incluso para el mismo individuo. Pero es evidente que cantidades muy bajas pueden provocar reacciones muy grandes e incluso la muerte por shock anafiláctico. La capacidad de que una sustancia activa sea un alérgeno debe ser evaluada y, si el producto es indudablemente alergénico, debe fabricarse confinado en instalaciones dedicadas y proteger el ambiente exterior para evitar su difusión.

#### **4. CONTENCIÓN DE FÁRMACOS**

La normativa europea actual obliga a fabricar en instalaciones segregadas, no compartidas con otros productos farmacéuticos, “ciertos antibióticos, ciertas hormonas, ciertos citotóxicos y ciertas sustancias altamente activas” y a separar las instalaciones dedicadas a penicilínicos, sin detallar lo que son estos penicilínicos.

Tampoco se detalla lo que supone “instalaciones separadas o aisladas”. Hay plantas de fabricación aprobadas por las agencias europeas y la FDA en las que en un mismo edificio se fabrican penicilínicos y cefalosporánicos aislados por tratamientos de aire individualizado, filtraciones del aire en entrada y salida y movimiento de materiales y personal regulado para impedir contaminaciones cruzadas y hay otras plantas en las que se

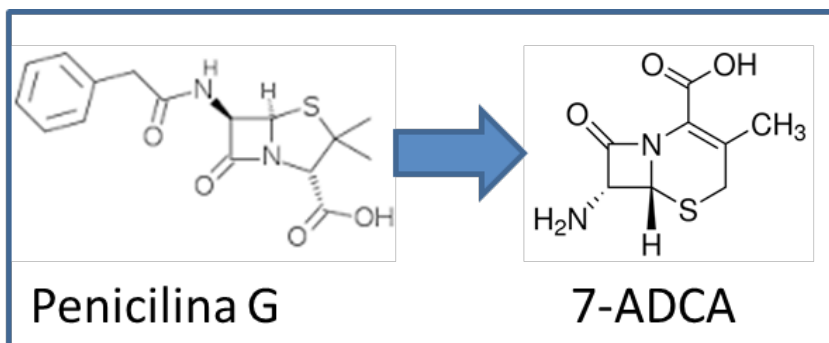
ha retirado el certificado de GMP por existir una planta de formas farmacéuticas con cefalosporánicos a varios kilómetros de la planta con otro antibiótico, no teniendo ni filtro terminal en la salida de aire ni un análisis de riesgos demostrando la ausencia de cefalosporinas en el aire. Recordamos el reciente impacto de penicilánicos micronizados que podían ser causa de contaminación en otros productos fabricados en su proximidad y que llevó a una alarma extensa.

La FDA publicó en Abril del pasado año 2013, la Guía para prevenir la contaminación cruzada de sustancias betalactámicas no penicilánicas, con una lista de cuáles eran los antibióticos que debían confinarse en su manipulación para prevenir la contaminación cruzada y definió diversos grupos de betalactámicos que, hasta ese momento, se consideraban de alergenicidad similar o no se incluían en el grupo de penicilánicos. Los grupos son:

- Penicilánicos
- Cefalosporánicos
- Penémicos
- Carbacefenes
- Monobactamas

En base a que dosis muy bajas de estos productos pueden dar lugar a respuestas alérgicas serias y que son difíciles de detectar analíticamente, pide la FDA que se traten de idéntica manera a los penicilánicos y a los betalactámicos no penicilánicos. Esto incluye la separación entre ellos, procesando cada familia de estos productos de forma que no existan contaminaciones cruzadas. Se incluye también aquí la manipulación de los intermedios y precursores que contienen el grupo betalactámico.

Referente a esta recomendación de la FDA hay un punto de difícil solución que es la fabricación del intermedio de varias cefalosporinas orales, el 7-ADCA (ácido amino-desacetil-cefalosporánico), que se sintetiza por ensanchamiento del anillo penicilánico a anillo cefalosporánico y, por ello, se inicia en Penicilina y acaba en 7-ADCA, base de este grupo de cefalosporinas. Por tanto coexisten siempre las dos familias, penicilánicos y cefalosporánicos.



Para los restantes productos que deben segregarse o los productos en general, la normativa no llegaba a clara definición de las contaminaciones cruzadas y del criterio para los niveles aceptados, aunque deja claro que cada fabricante debe demostrar que ha alcanzado un nivel de limpieza aceptable.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha editado recientemente un borrador de Guía sobre identificación de riesgos de contaminación cruzada en productos farmacéuticos en instalaciones compartidas, cuya consulta terminó en Junio del 2013. En este borrador de Guía ya se define que deben identificarse los riesgos de cada producto mediante una evaluación toxicológica y farmacológica, para garantizar que el posible arrastre en otros fabricados que se establezca como límite, esté por debajo de niveles que pueden dar lugar a acciones indeseables. En el caso de los productos alergénicos o con actividades no definidas claramente o con riesgos que no pueden controlarse adecuadamente, deberán utilizarse instalaciones dedicadas.

Esta Guía, todavía en borrador al presentar este discurso, incluye consideraciones sobre sustancias con potencial genotóxico, especialmente si se trata de sustancias residuales procedentes del proceso. Se consideran también, además de las sustancias con potencial sensibilizante, a los Péptidos y las Macromoléculas, por su efecto potenciador de respuestas farmacodinámicas y los efectos secundarios que esto puede producir.

Uno de los puntos interesantes del planteamiento de esta nueva Guía es el ser aplicable, además de a las sustancias activas para medicamentos humanos y veterinarios, a los API en investigación. Me parece importante porque he vivido una contaminación cruzada cuando, para un producto fabricado en instalaciones dedicadas, se fabricó un lote recuperando allí

lotes de Planta Piloto que arrastraban contaminación de otros productos muy activos. Eran productos, algo caros, que se quisieron recuperar para su comercialización y que dieron lugar a una retirada de lotes de producto acabado realmente muy costosa y a una alarma con importante impacto en el mercado.

La Guía termina con un resumen del análisis de riesgos genotóxicos, sobre la toxicidad a nivel reproductivo, el potencial carcinogénico y su potencial acción sensibilizante. Los datos para las sustancias activas, API, suelen estar relativamente disponibles en la literatura, pero resulta algo más complicado fijar límites para los intermedios o las sustancias nuevas todavía en estudio clínico. En estos casos se deberá estimar por su estructura y similitud con otras sustancias de actividad conocida, en forma parecida a lo que se hace para el “*read across*” en el registro y evaluación de sustancias químicas (REACH), para determinar la peligrosidad de sustancias químicas similares.

Lo más interesante del planteamiento de la EMA es que no fija límites para carga arrastrable de un producto en otro, en las instalaciones multiproducto, desapareciendo el antiguo <10ppm (menos de 10 partes por millón) y obliga a una reflexión y análisis de riesgos en bases científicas o, en su defecto, a utilizar instalaciones dedicadas para cada producto.

## **5. CONCLUSIÓN**

Hay gran dispersión de los fabricantes de API, sustancias activas, en su mayoría desplazándose a terceros países, a China e India y existe desconocimiento todavía de la cadena farmacéutica completa hasta el medicamento acabado por parte de fabricantes de medicamentos y de las autoridades. Afortunadamente el proceso de auditorías periódicas permite aumentar ese conocimiento, aunque queda mucho camino a recorrer para integrar totalmente a los productores de sustancias activas, desde sus primeros pasos hasta el medicamento acabado.

Los progresos en Farmacovigilancia van poniendo de relieve casos de efectos indeseables consecuencia de fallos en la cadena de producción y, en varios casos, consecuencia de contaminaciones cruzadas en plantas multipropósito.

Los nuevos fármacos con efectos potenciadores de las respuestas farmacodinámicas, o con gran actividad o gran toxicidad y las sustancias activas altamente sensibilizantes son potencialmente peligrosos si se fabrican en instalaciones compartidas con otros API.

El aislamiento y contención de estas sustancias activas especialmente problemáticas y la limpieza de plantas y equipos y el confinamiento necesarios debe ser evaluados con un concienzudo análisis de riesgo en base a las acciones farmacodinámicas o toxicológicas de los varios productos manejados. Los métodos analíticos deben ser suficientemente amplios para detectar anomalías y el conocimiento de la fabricación y sus instalaciones debe incluir todas las etapas que pueden producir contaminaciones. Esto debe considerarse prioritario en instalaciones no dedicadas, en las que se fabrican varios productos.

El fabricante del medicamento final debe garantizar que toda la cadena de producción, ya desde las primeras etapas, evita contaminaciones con otros agentes que pueden desencadenar reacciones adversas en los pacientes. El fabricante de la Sustancia Activa debe prevenir contaminaciones cruzadas con estudio del riesgo de sus productos y con líneas de trabajo dedicadas o con limpieza garantizada y producto contenido.

Recordemos la frase clásica de “*primun nil nocere*”, **lo primero no hacer daño**, o lo que dice sobre el medicamento el *Corpus Hipocrático*, indicando que el tratamiento es “para ayudar, o por lo menos no hacer daño,” proveniente de sus *Epidemias* Libro I, Sección II, V.

Muchas gracias por su atención.

## REFERENCIAS

Guidance for Industry. Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination. **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) April 2013. Current Good Manufacturing Practices (CGMPs).**

Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities *Draft*. **EMA 13 December 2012.**

GUIDANCE ON ASPECTS OF CLEANING VALIDATION IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT PLANTS. May 2014. ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE (APIC-CEPIC).

Alertas Farmacéuticas - AGEMED.

TECNICAS FARMACEUTICAS- Colección de libros del Profesor Ramón Salazar Macian.



DISCURS DE CONTESTACIÓ AL  
DISCURS D'ACCÉS COM A ACADÈMIC DE  
NÚMERO DEL EXCM. SR. RAFAEL BEAUS

a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Oriol Valls**



**Excm. Sr. President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya**  
**Excel·lentíssims i Il·lustres Srs. Acadèmics**  
**Senyores i Senyors**

En primer lloc voldria agrair a la Junta d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya la confiança depositada en mi el encarregar-me la contestació al discurs que ens acaba d'exposar el Excm. Sr. Rafael Beaus. Procuraré correspondre a aquesta confiança.

Abans de comentar el seu discurs, permetin-me que faci una glosa sobre els mèrits i la personalitat del nou acadèmic de número.

Rafael Beaus (Rafa para los amigos) nació en Valencia en 1940. Se licenció en Farmacia en la Universidad de Barcelona en 1963, con un excelente expediente académico, obteniendo el Grado de licenciatura en la misma Universidad al año siguiente.

Al terminar la carrera de Farmacia, con 23 años, sus padres habían previsto que regresara a su ciudad natal para ejercer como titular de una oficina de farmacia que ya tenían prevista, bien situada, frente a un ambulatorio. Pero su vocación no era ésta, sino la de trabajar en la industria, lo que le llevó a quedarse en Barcelona para laborar en una empresa industrial farmacéutica, laboratorios Hosbon. Muchos de nosotros, en aquella época, al finalizar la carrera, nos sentíamos atraídos por el ejercicio profesional en un laboratorio industrial, pero mientras que algunos de nosotros con el tiempo nos fuimos apartando de la industria para dedicarnos a otras formas de actividad profesional, en el caso de Rafael Beaus esta vocación industrial ha sido una constante durante toda su vida laboral.

Sus primeros trabajos en Laboratorios Hosbon, durante los años 1964-1965 los realizó en diversos departamentos de producción de formas estériles, líquidas y sólidas, pasando, prontamente, a finales del año 1965, a director de la fábrica de Barcelona, dado a que realizó un curso de Admi-

nistración de Empresas, en el cual obtuvo los conocimientos necesarios para ejercer con éxito dicho cargo.

En el año 1967 fue requerido para trasladarse a Brasil, para ostentar el cargo de Director Técnico y de Control de Calidad en Laboratorios Hosbon-Brasil, y donde permaneció cinco años, aunque en principio su trabajo estaba programado solo para tres.

Transcurrido este tiempo, volvió a su país para trabajar en el entonces pequeño laboratorio denominado del Norte de España, llamado así por tener sus orígenes en la ciudad de Figueres, contribuyendo, después de un rápido crecimiento, al cambio de nombre de la empresa por el de Laboratorios Cusí, en honor al Dr. Joaquim Cusí, su fundador. Ejerció primero como Director Técnico Suplente, Director de Calidad y de Investigación y Desarrollo y luego como Director Técnico, cargo que ejerció hasta 1979.

Un cambio importante en su actividad profesional lo motivó su traslado a una empresa de fabricación de materias primas (Liofilizaciones, Esterilizaciones y Síntesis) denominada L.I.E.S.S.A., de la que ya era partícipe, como consecuencia del fallecimiento de su Director, ejerciendo como Gerente General y Director Técnico. Así pasó de dedicarse de la Tecnología Farmacéutica a la Química Farmacéutica, especialmente a la síntesis de materias primas para la industria farmacéutica, especialidad en la que es hoy un experto profesional.

La empresa creció, se construyó una fábrica nueva en Santa Perpetua y acabó fusionándose con uno de sus proveedores (GEMA). La empresa resultante fue finalmente adsorbida por laboratorios Sandoz, hoy Novartis.

Años después, ya como Director Técnico, Vicepresidente ejecutivo y Gerente general de GEMA/LIESSA/SANDOZ se produjo la venta de la fábrica inicial de Santa Perpetua al Grupo DSM la cual sigue fabricando antibióticos cefalosporánicos en esas instalaciones.

Cuando en 1992 se produjo la fusión de Sandoz con Ciba, se decidió administrar la compañía centralizada en Austria/Basilea con lo cual ofrecieron a Rafael Beaus volver de nuevo a Suramérica, pero él prefirió seguir en Barcelona estando unos años como Asesor del Presidente de Sandoz. Rafael Beaus siguió pues unos años como Gerente de las Relaciones externas de GEMA/ SANDOZ FARMACEUTICA con libertad

para actuar como asesor independiente.

Dentro de su amplio curriculum profesional cabe, además, destacar los siguientes cargos:

De 1977 a 1979 fue Presidente Nacional de AEFI (ASOCIACION ESPAÑOLA de los FARMACÉUTICOS de INDUSTRIA).

De 1993 a 1994 “Chairman Environmental Affairs” del BPCC de la Federación de la Química Europea, con sede en Bruselas.

De 1995 a 1997: F.D.A. Independent Expert, reconocido por la U.S. Food & Drug Administration de Baltimore District, y Technical Director de CONSOLIDATED PHARMACEUTICAL GROUP, Inc. Compañía Farmacéutica de Baltimore (USA).

De 1995 a 2008: Miembro de la Comisión Nacional de la REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.

De 1980 a 2001 Presidente de AFAQUIM (ASOCIACION de los PRODUCTORES de QUIMICA FARMACÉUTICA FINA)

De 1998 a 2006 Presidente de la “Comissió de Medi Ambient de Feder-Quim” (FEDERACIÓ de la INDUSTRIA QUIMICA CATALANA).

De 1999 a 2003: Miembro del “Consell d’Administració de l’Agencia Catalana de l’Aigua, (ACA)”.

De 1995 a la actualidad: Presidente B&B Asesores Asesoría en Calidad Total (Gestión de Calidad y Gestión Ambiental) para la Industria Química y Farmacéutica.

Desde 2005 Director General AUDITGMP PHARMA, Empresa acreditada por ENAC para Auditorías de cumplimiento GMP de sustancias farmacéuticas.

Desde 2014 Presidente Antibióticos de León, Empresa fabricante de API antibióticos penicilánicos.

Desde noviembre de 2003 es Académico Correspondiente de esta “Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya”.

Durante estos años ha realizado numerosos cursos de formación complementarios y ha obtenido diversos títulos, entre los que destacaremos el de Especialista en Farmacia Industrial y Galénica- Ministerio de Educación y Ciencia en 1999 y el de Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas- Ministerio de Educación y Ciencia en 2002.

Ha participado, además en diversas comisiones oficiales:

En junio de 2009 fue moderador del China-Spanish Meeting. Oficina Comercial de España, Shanghái.

En noviembre del mismo año fue Coordinador Indo-Spanish Meeting de Bombay.

De 1991 a 1993 formó parte del Comité europeo de QUIMICA FARMACÉUTICA (Bulk Pharmaceutical Chemical Comitee).

Desde 1989 hasta la actualidad es miembro del Comité de EXPOQUIMIA.

En 1984 y 1988 fue Delegado español en UNIDO (ORGANIZACION para el DESARROLLO INDUSTRIAL de las NACIONES UNIDAS).

Desde 1975 hasta 1981 ha sido Delegado español en la AGRUPACIÓN FARMACÉUTICA EUROPEA.

Destacaremos además que obtuvo el Premio Nacional en Industria del Consejo de Colegios Farmacéuticos 1973, por el trabajo “ORGANIZACIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA” y la medalla de oro de AEFI (ASOCIACION ESPAÑOLA de FARMACÉUTICOS de INDUSTRIA).

Rafael Beaus ha sido un “organizador nato”. Como él mismo dice, “siempre que hay un lío, me buscan para organizarlo”. Ha sido Delegado de Curso, Delegado de la Facultad de Farmacia y Delegado del Distrito de Catalunya. Fue Presidente el curso 1962-63 de la IPSF (International Pharmaceutical Students Federation). En 1977 fue el primer Presidente de AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de Industria). En 1980 fue también, el primer Presidente de AFAQUIM (Asociación de

Fabricantes de Química Fina Farmacéutica) y ha estado participando en la formación de las organizaciones europeas de APIC-CEFIC y de Fine Chemicals Group. También ha estado presente en la organización del “Any Internacional de la Química a Catalunya” el 2011. En que participó esta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Su curriculum científico-profesional se completa con más de treinta conferencias impartidas por toda España y Brasil, catorce publicaciones, la participación en veinticinco mesas redondas sobre temas profesionales y la aportación de más de veinte comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

Destacaremos que en octubre de 2013 participó, en nombre de esta Academia en el Congresso da Associação Ibero-Americana das Academias de Farmácia. São Paulo, Brasil, presentando una ponencia con el título “Fármacos obtenido por síntesis”.

Conviene, también, destacar la impartición de diversas clases y cursos en Universidades y Centros oficiales y la publicación de 20 patentes en España y diversos países del mundo.

En otro orden de cosas diremos que “Rafa” es un superviviente. En 1995 le diagnosticaron un sarcoma y le dieron un par de meses de vida. Se trasladó a Nueva York donde le dijeron que se trataba de un diagnóstico equivocado: En realidad era un cáncer linfático. Estuvo paralítico durante un tiempo hasta que la quimioterapia empezó a reducir el tumor y pudo recuperar la movilidad. En ese tiempo, para no estar ocioso y pensando solo en su problema, se buscó un trabajo como Director Técnico de un Laboratorio de Baltimore en colaboración con la FDA. Tenía casa en Manhattan, a la que iba con su esposa los jueves, recibía la quimio el viernes y pasaba el fin de semana con la movida neoyorquina. El domingo noche volvía a trabajar a Baltimore. Dentro de la complicación, él mismo indica que fue una experiencia interesante.

Un año y pico después, le detectaron una metástasis y tuvieron que administrarle una quimioterapia muy intensa, hasta aplasia total y auto-trasplante de médula. Vivió un mes en la Zona Aséptica del Hospital Durán i Reynalds, hoy Oncológico de Barcelona. Él que había estado trabajando en Zona Estéril, pasó a vivir en ella. Le dejaron entrar un ordenador y un teléfono con lo que pudo seguir una vida activa, trabajando con toda

asepsia. Volvió a nacer.

Teniendo casa en Menorca decidió hacerse piloto dedicándose a ir y venir de la isla cuando le apetecía. Un día, cuando afortunadamente ya era un experto piloto, se encontraba volando de Menorca a Sabadell, encima del mar, cuando el motor tuvo a bien averiarse. Buscó donde amerizar, pero le fue imposible, finalmente consiguió volver hasta sobrevolar la isla y, justo al llegar, se le paró el motor y tuvo que efectuar un aterrizaje de emergencia en un campo de cultivo, de la mitad de longitud normal de una pista. Acabó casi pegado a una pared de piedra de dos metros, salvando la vida por milagro. El avión quedó pegado a la pared y fue necesario desmontarle las alas para sacarlo de allí. Volvió a nacer.

El 28 de Noviembre del 2008, llegando a Bombay de efectuar una auditoría, él y su esposa se vieron envueltos en el ataque terrorista del hotel Taj Mahal Palace que produjo decenas de muertos. Hacía media hora que habían entrado en el hotel y se dirigían al restaurante a cenar, cuando empezaron a sentir disparos (que, como buen valenciano, creía que eran petardos de una boda) e inmediatamente fueron alcanzados por la explosión de una bomba quedando gravemente heridos. Estuvo desangrándonos en el suelo hasta que le sacaron policías con chalecos antibala, sin saber la suerte que correría su mujer. Se despertó en un hospital indio, donde le recompusieron los pulmones y le adaptaron una prótesis de pierna. No se enteró hasta el día siguiente que su esposa Rosa estaba viva y en el mismo hospital. Le llevaron a Europa en una UCI de un avión hospital y acabó en Barcelona tras una desagradable (según sus palabras) visita a un hospital de Londres. Aunque por tercera o cuarta vez, volvió a nacer, las secuelas de este atentado aún hoy perduran.

La apasionante vida de Rafael Beaus no habría sido lo que fue sino hubiera sido por su matrimonio con la cordobesa M<sup>a</sup> Rosa Romero. Se casó bien joven, a los 23 años, después de cinco de noviazgo a distancia, ya que él estaba en Barcelona y ella en Valencia. Ella le acompañó a todas partes en los años felices y en los difíciles, tal como hemos comentado. Le dio prontamente cuatro hijos, todos ellos más o menos involucrados en el mundo farmacéutico y de la salud: Rafa, farmacéutico, que como su padre fue Director Técnico de laboratorios Cusí; Rosa, actualmente Directora de B&B Asesores, consultoría del sector químico/farmacéutico está, además casada con un farmacéutico de industria; Luís, hoy en el sector de alimentación, y Antonio, Ingeniero Químico, que trabaja en una gran empresa constructora y del sector medioambiental. Es hoy, ade-



más, el feliz abuelo de 13 nietos, la mayor de las cuales es farmacéutica y la segunda que empezó estudiando farmacia, ha sido medalla olímpica en Londres de Natación Sincronizada y ahora está estudiando en una Universidad americana.

Ha tenido la fortuna de participar con sus hijos en sus aficiones, esquí, excursionismo, submarinismo y jugar con ellos casi como uno más y ahora aún ha podido esquiar con sus nietos los últimos 25 años. Ventajas de empezar tan pronto...

Como tema personal, diremos, finalmente, que es un enamorado del Mediterráneo. Nació en Valencia, ha vivido la mayor parte de su vida en Barcelona, tuvo casa frente al mar en Sant Andreu de Llavaneres y ahora en Menorca.

En su discurso Rafael Beaus ha presentado el interesante y novedoso tema de las contaminaciones cruzadas en la síntesis de principios activos para la industria farmacéutica.

Primeramente nos ha hablado sobre la poca atención que el mundo farmacéutico presta a la elaboración de materias primas activas con relación a la tecnología farmacéutica galénica. Damos por sentado que “lo normal” es que los principios activos se fabriquen en el tercer mundo con controles de calidad dudosos, mientras que nos cuesta aceptar que el medicamento elaborado se prepare en empresas lejanas, fuera de nuestro control.

Nos ha mostrado como ha ido evolucionando la preparación de medicamentos desde el uso, no manipulado, de las plantas medicinales y otros productos naturales, hasta la síntesis total de la mayor parte de principios activos (API) siguiendo los métodos de la química fina.

Como nos ha indicado Rafael Beaus en su discurso, la evolución de la industria de producción de medicamentos en el siglo pasado fue espectacular, lo que propició, al mismo tiempo que se establecieron, progresivamente, los controles que garantizaran una indiscutible calidad del producto cuando llegara al paciente, si bien, tal como nos indica, estos controles están más centrados en las últimas etapas de la elaboración galénica que en la de síntesis del propio principio activo. Se da el caso, incluso, que hay ocasiones en que el laboratorio preparador y garante del medicamento elaborado, desconoce quien ha sintetizado un determinado

principio activo que ha adquirido, a través de un determinado circuito comercial.

Para garantizar la calidad de sus medicamentos, diversos laboratorios han creado sus propias plantas de Química fina donde se sintetizan algunos de los principios activos que requieren para la elaboración de sus medicamentos, aparte de preparar principios activos, también para terceros.

Notaremos también la existencia, en nuestro país de plantas de química fina, destinadas a la producción de API, independientes de los laboratorios fabricantes de especialidades farmacéuticas, como es el caso citado de L.I.E.S.S.A. que Rafael Beaus conoce bien.

Se puede aducir que el laboratorio preparador de la especialidad, establece sus adecuados controles para garantizar la calidad de la materia prima, pero tal como nos ha hecho muy bien notar Rafael Beaus en su discurso “lo que no se busca, no se encuentra”. ¿Cómo puede el laboratorio preparador de especialidades detectar la presencia de un contaminante que no sabe que puede estar presente?

Rafael Beaus en su discurso nos ha explicado muy bien, cual es el origen de estas contaminaciones. Las plantas de Química Fina, elaboradoras de API, a diferencia de otras plantas químicas como las fábricas de colorantes, abonos o pinturas, sintetizan, en general, cantidades relativamente pequeñas de producto, lo cual hace que, normalmente, sean plantas poli-producto y multipropósito, es decir, frecuentemente cambian el producto que elaboran en las mismas instalaciones. Ello propicia, sino hay un riguroso proceso de limpieza, la aparición de contaminaciones cruzadas que pueden llegar a la especialidad final.

¿Quién puede imaginar que tomando un comprimido de paracetamol, por ejemplo, te estén administrando al mismo tiempo pequeñas dosis de un antibiótico penicilánico? El caso permanecería desapercibido sino fuera por las frecuentes alergias a estos productos, incluso a dosis mínimas, cuyo origen será difícil o imposible de detectar.

Es por ello, que en su discurso Rafael Beaus ha destacado la importancia de aplicar escrupulosamente las normas de limpieza y seguridad en las instalaciones de fabricación de sustancias activas; reactores, columnas, etc., responsabilidad que recae en el Director de Planta. Además es importante la detección de los posibles contaminantes que puedan aparecer

en el producto recién elaborado, teniendo en cuenta los que se han fabricado en la propia planta y usando las mismas instalaciones, responsabilidad que recae en su departamento de control, el cual debe garantizar la calidad del API, antes que sea remitido al laboratorio productor de especialidades. Después ya será demasiado tarde.

De nuevo debemos llamar la atención sobre la gran responsabilidad que tienen todos los profesionales que intervienen en la elaboración de los medicamentos en todas sus etapas.

Rafael Beaus termina su discurso con una apelación a la norma fundamental del profesional que interviene en cualquier proceso relacionado con la salud: “primum nil nocere”, ante todo no dañar. Si podemos debemos curar, o cuanto menos aliviar, pero si no, ante todo y sobre todo, no dañar.

Excm. Sr. President, Excel·lentíssims i Il·lustres Sres. i Srs. Acadèmics, és evident que el Sr. Rafael Beaus ha demostrat tenir mèrits més que suficients per ser declarat Acadèmic de Número d'aquesta Reial Institució, per la qual cosa demano al Sr. President li faci entrega de la corresponent medalla número 13 i el Diploma que l'acrediten com a Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

He dit.

Moltes gràcies Sres. i Senyors per la seva atenció.

