

**PROBLEMAS TECNOLÓGICOS EN LA
FABRICACIÓN DE FORMAS
FARMACÉUTICAS ESTÉRILES LÍQUIDAS**

DISCURS

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

Il·lustre Sr. Rafael Beaus Romero

Celebrat el dia 26 d'abril de 2017

Presentació a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Ramon Salazar Macian

Barcelona

2017

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

**Excel·lentíssim Sr. President de la Reial Acadèmia de Farmàcia
de Catalunya
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyors Acadèmics
Familiars i amics
Senyores i Senyors**

De primer antuvi, moltes gràcies a la Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per l'encàrrec de fer la presentació del nou acadèmic Rafael Beaus Romero.

He de dir, que per mi, es una alegria i satisfacció fer aquesta presentació, ja que Rafael Beaus Romero, ha estat alumne meu a l'assignatura de Farmàcia Galènica i fa molts anys que és un íntim amic.

Per la qual cosa demano excuses als meus companys de l'Acadèmia i els amics presents, que les meves paraules tinguin un sentiment de satisfacció personal i d'amistat.

Introducció. Una mica d'Història.

Vaig conèixer el seu pare a les reunions que fèiem a la Càtedra de Farmàcia Galènica de la Facultat de Farmàcia de la UB, aleshores la Càtedra del Professor Alfonso del Pozo Ojeda, junt amb altres amics farmacèutics, a on discutíem i preparàvem l'Associació de Farmacèutics Industrials de Catalunya que poc temps després a la reunió de Sevilla al 1977 amb els amics castellans, es va transformar en la "Asociación Española de Farmacéuticos de Industria", a on Rafa Beaus Codes va ser elegit primer president d'AEFI.

Aquella reunió a Sevilla, va ser l'inici d'una veritable amistat amb en Rafa Beaus Sènior, que ha perdurat durant molts anys i a través del seu fill Rafa Beaus Junior ha continuat i s'ha reforçat.

He admirat sempre les dots personals i professionals del meu amic Rafa Beaus Codes i he de confessar que el mateix m'ha passat amb els seu fill Rafa Beaus Romero.

He de recordar que l'entrada de Rafa Beaus Romero a la nostra Reial Acadèmia, també té un altre motiu d'alegria, doncs es una altra família a on tenim una nissaga familiar, de pares a fills, tal com les famílies Esteve, Del Pozo, Jausàs, Suñé i d'altres.

Dades Personals

Rafael Beaus Romero, nasqué el 14 d'abril de 1964, a Barcelona, ja que es va avançar a la data prevista, puix que era previst que nasqués a València.

De València són el seu pare i la família del pare. La mare Rosa i la seva família d'origen Cordovès vivien a València i allí es van conèixer i casar Rafael i Rosa.

L'avi Antonio Beaus, va ser farmacèutic amb Oficina de Farmàcia a València i el seu pare Rafael seguí el camí de l'avi i estudià a la Facultat de Farmàcia de la UB. El seu fill Rafael Beaus Romero va seguir la tradició de la família i estudià Farmàcia a Barcelona, a on la família feia anys que estava instal·lada, doncs el pare treballava a la indústria farmacèutica.

Està casat amb Alicia, odontòloga i tenen tres fills Rafa de 19 anys que estudia un doble grau de matemàtiques+enginyeria informàtica, Pablo de 17 anys que fa 1º de Batxillerat i Miguel de 13 fa 1º d'ESO. Confiam que algun fill vulgui estudiar Farmàcia per seguir la nissaga de la família Beaus.

Rafael Beaus Romero, és una persona molt social i molt activa. A la Facultat de Farmàcia de la UB, va ser un bon estudiant i a la vegada molt popular. Va ser delegat de classe i organitzar el viatge de fi de

carrera, fou President de la comissió de l'Associació de clubs Universitaris de Catalunya, etc.

Dades Acadèmiques

La seva formació acadèmica és molt extensa, per la qual cosa em limitaré a fer un resum:

Llicenciat en Farmàcia al 1988 per la Universitat de Barcelona.

Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica. 2001.

Programa de Direcció General, PDG, al IESE. 2001-2002 Barcelona

Ha assistit a nombrosos cursos de formació especialitzada a diferents llocs del món (Barcelona, Madrid, Amsterdam, Glasgow, Basilea, USA).

Dades Professionals

1º.- Experiència docent

Es docent col·laborador de la Universitat de Barcelona:

En cursos de postgrau i en cursos del Màster en Gestió Empresarial i de l'Especialitat en farmàcia Industrial i Galènica anualment des de 2007 en temes d'“Anàlisi de Riscos en la validació” i “Gestió de Projectes”.

Ponent en cursos del COFB (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona) i de diferents cursos impartits a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris.

Col·laborador en diversos capítols de la sèrie de llibres “Apunts sobre Tecnologia Farmacèutica” editats pel Dr. Ramon Salazar.

Membre del Comitè de les Tertúlies Tecnològiques amb els amics del Professor Ramón Salazar des de la seva fundació en 2005.

Actualment Membre del Comitè Científic de Pharmaprocess des de 2012.

2º.- Experiència Industrial

La seva carrera professional en la indústria ha estat i és molt intensa i enriquidora.

El seu primer treball fou en els laboratoris del Dr. Cusí, com a responsable de formes sòlides i líquides no estèrils, passant al cap de poc temps 07/88, a Cap de Garantía de Qualitat i posteriorment en 1993 a Director tècnic.

Tot això li proporcionà un bagatge industrial que juntament amb la seva experiència docent li va permetre un salt quantitatiu i qualitatiu per passar a ser Gerent al 1997 de la Societat de Validació de Sistemes, S.L. (SVS): amb 62 persones al seu càrrec, oficines a Barcelona, Madrid, Buenos Aires i París, responsable tècnic i d'organització de l'empresa, dedicada a assessorar a empreses dels sectors farmacèutic, de química fina i química.

En SVS, treballà fins a gener del 2012 en diferents càrrecs directius, tots ells de gran responsabilitat, doncs l'empresa s'anava estenent per molts països amb gran èxit i per això es reorganitzava molt sovint.

Posteriorment SVS, realitzà una fusió amb “Telstar Technologies i Telstar Projects”, per augmentar la seva capacitat d'assessoria industrial i per tant augment de negoci i competitivitat. Finalment l'empresa quedà amb el nom de Telstar.

És al Març de 2013, que Azbil (empresa multinacional japonesa del sector assessoria, tecnologia i projectes) compra les accions de Telstar i Rafael Beaus Romero ocupa inicialment el càrrec de Managing Director de Azbil Telstar a Bangladesh.

A partir de Desembre del 2015 és nomenat Global Consultancy Manager, en Azbil Telstar Technologies (ATTEC), càrrec que ocupa en l'actualitat. És responsable dels resultats i del desenvolupament de l'activitat de Consultoria en el grup Azbil Telstar, amb oficines a Terrassa i Madrid, Lisboa, Sao Paulo, Milà, Hyderabad i Xangai.

Reflexió final

Crec que el món canvia constantment per millorar, encara que ara no ens ho sembli, però Heràclit filòsof grec (500 anys abans de Jesucrist) ens deia “l'únic constant és el canvi”.

Penso que la nostra Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, és un exemple de modernitat i ja fa uns quants anys que està acollint Acadèmics joves de gran vàlua, que s'integren en les tasques científiques de la Acadèmia.

En aquest context estic segur que la incorporació de Rafael Beaus Romero serà de gran ajuda per a reforçar les tasques pròpies de l'Acadèmia, doncs sens dubte aporta nova saba plena de coneixements orientats a la Indústria Farmacèutica.

Per tant, i finalment exposats els mèrits personals i professionals de Rafael Beaus Romero, demano a l'Excel·lentíssim Sr President que una vegada hagi llegit el discurs reglamentari, li imposi la medalla i li entregui el diploma d'acadèmic corresponent.

Moltes gràcies.

Índice

1. Prólogo.....	13
2. Introducción.....	15
3. Preparados líquidos estériles.....	16
4. Zonas de fabricación.....	17
5. Formulación.....	19
6. Validación.....	24
7. Control de calidad.....	29
8. Resumen final.....	33
9. Bibliografía.....	33

**PROBLEMAS TECNOLÓGICOS EN LA
FABRICACIÓN DE FORMAS
FARMACÉUTICAS ESTÉRILES LÍQUIDAS**

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

1. Prólogo

Vull tenir unes paraules d'agraïment per als Excel·lentíssims membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'han considerat mereixedor d'ingressar com a acadèmic corresponent d'aquesta prestigiosa institució i de manera especial agrair als tres excel·lentíssims acadèmics que em vam proposar, Josep M^a Suñé Negre, Rosa Nuria Aleixandre i Alfonso del Pozo Carrascosa. És per a mi un gran honor i confio en no defraudar la confiança que em fan. Em comprometo a treballar per ajudar tant com pugui en les tasques que calguin fer per l'Acadèmia.

No puedo dejar de estar agradecido a mi familia que tan bien ha llevado las muchas horas dedicadas al trabajo fuera de casa y mis viajes y especialmente a Alicia en quien siempre he encontrado un apoyo incondicional en cualquier circunstancia.

Dentro de los agradecimientos, no pueden faltar mis padres con su actitud ante la vida y sus adversidades, que han sido siempre un ejemplo que me ha hecho entender con naturalidad que esa era la única forma de vivir; los amigos de la familia, muchos de ellos colegas de mi padre, que han extendido esa amistad a mí que me he sentido siempre arropado, desde las primeras oportunidades laborales que se me ofrecieron hasta tener constante consejo siempre que lo he necesitado;

los profesores de la Facultad que han conseguido que cada vez me gustara más esta profesión, con alguno de los cuales aún mantengo un cercano contacto; y también los compañeros de trabajo y los amigos que me han ofrecido siempre su soporte desinteresado a lo largo de estos años.

Siempre me he preguntado cómo he acabado siendo farmacéutico de industria cuando en el colegio tenía tantos intereses y tan diferentes. De muy pequeño me encantaba estar en la Farmacia de mis abuelos en Valencia ayudando a cortar cupones, entregar pedidos y hasta colaborar en la preparación de alguna fórmula magistral. Aun sin ser consciente de ello, quiero pensar que fue lo que me llevó a ser farmacéutico. De la misma manera, supongo que la trayectoria de mi padre fue guiándome hacia la farmacia industrial, rama a la que siempre tuve claro que quería dedicarme desde que inicié los estudios de Farmacia.

En el momento en que tuve que elegir un tema para el discurso de ingreso pensé en la consultoría o los mercados internacionales, a los que me he dedicado estos últimos años, pero finalmente me decidí por los medicamentos estériles y sus problemas, a los que dediqué muchos años de mi carrera y que aún hoy siguen apasionándome, siendo cada investigación una verdadera tarea detectivesca que te hace crecer y aprender. Así, el último agradecimiento es para J. Amela y R. Salazar, con quienes desarrollé el capítulo del libro sobre el tema, base de este discurso.

2. Introducción

A la hora de abordar los problemas tecnológicos que pueden surgir en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas, se verán las diferentes etapas de su elaboración y tecnologías implicadas.

La característica diferenciadora de estas formas farmacéuticas líquidas frente a otras es su esterilidad, lo que conlleva emplear tecnologías específicas, siempre con el objetivo de evitar contaminantes. No es que los problemas físico-químicos no sean importantes, pero son comunes a todas las formas líquidas.

Existen dos métodos para obtener una forma líquida estéril:

- Por esterilización terminal, en el que se hacen todos los pasos de la elaboración y se acaba con la esterilización de la forma ya envasada.
- Por envasado aséptico, en el que, se esterilizan por separado los diferentes componentes (líquido en bulk, materias primas si procede con adición aséptica posterior, envase, dosificador, tapón...) y después se realiza el envasado.

Siempre que sea posible se empleará la esterilización terminal y sólo si alguna de las materias primas o componentes del envase no permitiera realizar una esterilización terminal, se empleará el envasado aséptico.

Para mantener la contaminación microbiológica siempre a su mínimo nivel, es fundamental mantenerla bajo control en todas las etapas productivas, desde las materias primas en origen, pasando por los servicios y especialmente el agua para inyectables, el material de envase, las instalaciones en que se realizan las operaciones y siempre por el mantenimiento de una vigilancia extrema en cada proceso de fabricación y esterilización.

Las GMP Europeas incluyen una normativa específica para la producción de las formas farmacéuticas estériles: El Anexo 1. Indica, con mayor detalle de lo habitual en las GMP, no sólo qué se tiene que cumplir sino también cómo hacerlo. Proporciona la clasificación de

las zonas en función del proceso que se emplee y sus etapas, detalla las pruebas a realizar, sus límites y los diferentes procesos de esterilización a considerar.

Además de las Europeas, también las cGMP de la FDA tienen diferentes Guidelines de aplicación en la producción estéril con un buen grado de detalle.

Otras GMP (OMS, PICS...) se han basado para la parte de producción estéril en las GMP europeas y americanas y también las Farmacopeas contemplan las especificaciones de las diferentes formas estériles, con énfasis en los procesos de esterilización y los controles de calidad.

3. Preparados líquidos estériles

La Ph. Eur distingue entre:

Preparaciones Parenterales: Preparaciones estériles para ser administradas por inyección, infusión o implantación en el cuerpo humano o animal. Son:

- Inyecciones.
- Infusiones.
- Concentrados para inyecciones o infusiones.
- Polvos para inyecciones o infusiones.
- Geles para inyecciones.
- Implantantes.

Colirios: Preparaciones estériles líquidas, semisólidas o sólidas, que son administradas sobre el globo ocular o la conjuntiva, o son insertados en el saco conjuntival. Serán:

- Gotas oculares.
- Lociones oculares.
- Polvos para gotas oculares y polvos para lociones oculares.
- Preparaciones semisólidas oculares.
- Insertos oculares.

4. Zonas de fabricación

Las zonas de fabricación son un elemento fundamental para impedir la contaminación de las formas estériles y mantener su esterilidad. Dependiendo del tipo de proceso (llenado aséptico o esterilización terminal) y su etapa las GMP las definen perfectamente.

Para mantener bajo control el “ambiente” que rodea al producto se pueden utilizar:

- Las zonas limpias “clásicas”.
- Aisladores que colocan una barrera física entre el producto y los posibles contaminantes: Siendo el sistema más seguro, no puede emplearse siempre por complicar mucho la forma de trabajar en determinadas operaciones; sólo se emplean cuando son imprescindibles por determinadas condiciones del producto a tratar.
- Técnicas de aislamiento mixtas (tipo RABS – Sistemas de barrera de acceso restringido) en que se evita el aislamiento total pero existe una barrera física que impide el contacto directo. Cada vez se implantan más por el buen equilibrio entre seguridad y coste.

Aspectos a considerar en las zonas “clásicas”:

- **Lay out:** Diseño adecuado para prevenir mezclas o la posibilidad de contaminación cruzada, considerando:
 - Flujos de personal.
 - Flujos de equipos.
 - Flujos de materiales.
- **Acabados de la zona:** Deben ser adecuados para su uso
- **Sistema de tratamiento de aire (HVAC):** Elemento fundamental para actuar como barrera con el objetivo de:
 - Proteger el Producto.
 - Proteger el Personal.
 - Proteger el Medio Ambiente.
- El Anexo 1 de las GMP Europeas, diferencia entre los siguientes grados, de más limpio a menos limpio:

- Grado A: Donde se realizan operaciones específicas de alto riesgo tales como llenado, área de manipulación de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y realización de conexiones asépticas. Suele ser flujo laminar.
- Grado B: Entorno para la zona de grado A en la preparación y llenado asépticos.
- Grados C y D: Zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

Posibles Problemas

Lay out: En fábricas existentes el lay out condiciona los flujos lo que no facilita ejecutar las operaciones con el menor riesgo posible. Se deben emplear procedimientos que eviten las contaminaciones cruzadas. Por ejemplo si entrada y salida a un área no se hicieran por vestuarios separados, se debería asegurar mediante señales y enclavamiento de puertas que no coinciden en el mismo vestuario una persona que sale y otra que entra.

En desviaciones importantes, pueden no bastar unos procedimientos y se deberán hacer reformas para solucionarlo.

Estos problemas de lay out suelen ser poco frecuentes y sobre todo no aparecen de repente, por ser errores de diseño inicial o de asignación de los productos que se manejan en cada zona.

Acabados: En fábricas antiguas los materiales pueden no ser los más adecuados, pero los problemas más comunes serán los derivados del deterioro de paredes, suelos o techos. Serán provocados por golpes con elementos móviles, empleo de desinfectantes que pueden atacarlos, escapes o una instalación inicial defectuosa que no se manifiesta hasta al cabo de un tiempo (un panel que se desprende o un techo que cuelga). Se debe solucionar cuanto antes pues puede ser origen de contaminaciones por desprender partículas, no poder limpiarse correctamente o permitir la entrada de aire exterior no filtrado.

HVAC: Derivados de fallos en el sistema que llevarán a no mantener las condiciones adecuadas en la sala blanca, agrupados en:

- Incumplimiento en el límite de partículas o microbiológico:

- Fuga en los filtros HEPA, a confirmar mediante la realización de un test de integridad de los filtros, debiendo reemplazarse el filtro que fugue.
- Velocidad del aire baja, normalmente por colmatación de filtros que deben reemplazarse. SI se debe a un funcionamiento incorrecto de la Unidad de Tratamiento de Aire (UTA o AHU en inglés), se debe identificar el motivo y corregirlo.
- Sobrepresión incorrecta, porque el sistema HVAC no impulsa suficiente aire (por filtros colmatados o deficiencias en la UTA). Si ocurre súbitamente, se deberá detener de inmediato la actividad de la zona, por haberse perdido la barrera que la protegía.

En cada incidencia, dentro de un sistema de garantía de calidad, se deberán investigar las causas y corregirlas tomando acciones preventivas para evitar que se repitan (CAPA – Plan de acciones correctivas y preventivas); no basta con la corrección del problema, sino que se tendrá que asegurar que no volverá a darse.

Tampoco se debe olvidar en una investigación qué resulta afectado, no sólo cuando se detecta y en el producto que se está elaborando, sino en lotes anteriores o procesos semejantes en líneas diferentes que se deberán también considerar.

5. Formulación

En la formulación de soluciones y suspensiones estériles, se usarán diferentes materias primas que acabarán dosificándose en el material de envasado adecuado. Estos deben tener baja contaminación microbiológica inicial y resistir una esterilización. En función del proceso empleado, el orden de dosificación y esterilización variará, pero siempre el envase final deberá garantizar que se mantenga la esterilidad hasta el momento de su uso.

Materias Primas: En la formulación participarán principios activos, con actividad farmacológica, y excipientes, con otras funciones. No bastará con confirmar el cumplimiento de todas las especificaciones, pues se deberá ir más allá confirmando que el proceso de fabricación de estas se ha realizado cumpliendo con las GMP.

En todas la carga bacteriana debe ser baja y en algún caso, deberán ser estériles: materias primas con sus últimas etapas de fabricación en entorno estéril o esterilizadas antes de llegar a la fábrica.

La que interviene en mayor proporción es el agua, que será calidad agua para inyectables (wfi).

Posibles Problemas

Serán los relacionados con incumplimiento de especificaciones; en las microbiológicas, por niveles de contaminación superiores a lo debido o materias primas estériles que resulten no serlo.

Otra posible fuente de problemas es la manipulación en operaciones de muestreo, pesada, entrada a zonas clasificadas,... de materias primas que inicialmente tenían la calidad adecuada. Se debe averiguar el origen del problema para evitar su repetición.

En wfi, los problemas también vendrán por incumplimiento de especificaciones:

- Físico-químicas: Conductividad o TOC altos, habitualmente detectado on-line: Podría originarse por algún elemento deteriorado (válvula, junta,...) o en que el agua recircule durante muchos días sin consumo.
- Microbiológicas: Será más problemático pues, por el tiempo de incubación, se detecta la contaminación cuando el agua ya se haya usado. Debe evaluarse cómo puede afectar la contaminación elevada o el contaminante indeseable al producto, para entonces tomar una decisión sobre el mismo.
Si no es una contaminación del sistema sino de un punto de uso, se debe asegurar que la manguera o conexión directa,... no es el origen.

Material de Envasado: Básicamente serán:

El vidrio, uno de los más utilizados por ser muy inerte (no hay cesión de materiales al líquido contenido) y dificultar la adsorción del principio activo o de otros componentes a su superficie.

El plástico es ampliamente utilizado por ser muy resistente a los gol-

pes y más barato que el vidrio.

Los materiales elastoméricos suelen utilizarse en cierres (tapones) de envases (viales, frascos, jeringas, carpules, etc.).

Posibles Problemas

Vidrio: En las ampollas inyectables al romperlas por la línea de fractura, se pueden producir pequeños fragmentos que podrían caer en el producto. Para evitarlo se debe escoger muy bien el vidrio y diseño de la línea de fractura y realizar las comprobaciones pertinentes durante el desarrollo.

Las ampollas y viales inyectables deben ser completamente herméticos para mantener la esterilidad del producto a lo largo de su vida: Para ampollas se debe demostrar su estanqueidad en el cien por cien del lote. En viales se tomarán muestras durante el capsulado.

Plástico: Debe escogerse en el desarrollo el más adecuado según la posible adsorción del principio activo o excipientes (conservantes y antioxidantes, que perderían parte o toda su efectividad) o de la cesión de algún componente al producto que incrementaría su toxicidad.

Elastómeros: Su elección no parece tan importante, pero lo es pues pueden resultar incompatibles con el producto. También requieren estudios de adsorción y de cesión de materiales al producto.

En los estudios de estabilidad, los envases se deberían colocar de forma que el producto entre en contacto con todos los materiales empleados.

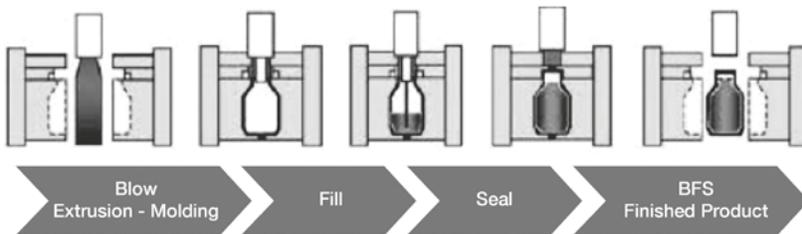
Proceso de fabricación

Habrán muchos procesos de fabricación distintos, pero algunas etapas son comunes:

- Elaboración del bulk: Preparación de la solución o suspensión a envasar.
- Dosificación: Llenado del producto en su envase.
Se recomienda la esterilización terminal (del producto en su envase final) siempre que sea posible.

De no poderse usar la esterilización terminal, se usará el llenado aséptico en el que los componentes se esterilizan de forma independiente y posteriormente se envasa bajo flujo laminar grado A (variará el orden con la etapa siguiente).

Existe otra tecnología, BFS (blow, fill and seal), en la que partiendo de la grana del plástico, se fabrica el envase por soplado, se llena con el producto bajo flujo laminar grado A (de la propia máquina) y se cierra el envase, todo en la misma máquina.



- Esterilización: Podrá variar el método empleado.

Otras operaciones específicas (liofilización, por ejemplo) podrán realizarse tras un llenado aséptico o la elaboración puede ser muy compleja, pero los tres pasos descritos estarán siempre presentes.

La carga microbiológica en todas las etapas se debe mantener lo más baja posible.

Posibles Problemas

Principalmente carga bacteriana alta que se detectará al tomar muestra para bioburden. Tendrá más importancia en procesos de llenado aséptico. Si se detecta antes de la fabricación (materias primas o materiales), se podrá tomar alguna acción correctiva. Si se detecta en la muestra del producto, ya habrá terminado el proceso y será un parámetro más a considerar para liberarlo.

Proceso de esterilización

La esterilidad es la ausencia de microorganismos viables. No se puede confirmar mediante un ensayo (por ser destructivo), debiendo ase-

gurarse por el uso de procesos validados.

Siempre que sea posible se utilizará la esterilización terminal.

La inactivación de los microorganismos sigue una ecuación exponencial; hay siempre una probabilidad estadística de que un microorganismo pueda sobrevivir al proceso de esterilización. La *Farmacopea Europea 8ª Edición* habla del “nivel de garantía de esterilidad” (NGE o SAL en sus siglas inglesas: Sterility Assurance Level): Grado de garantía con el que el proceso proporciona una población de artículos estériles. Será la probabilidad de la existencia de un artículo no estéril en esa población. Un NGE de 10^{-6} , por ejemplo, indica una probabilidad de no más de un microorganismo viable en 1×10^6 artículos esterilizados del producto final.

La *USP 38* menciona el término de “probabilidad de supervivencia microbiológica”, cuya definición es idéntica a la del NGE.

Los métodos de esterilización más empleados son:

- Esterilización por calor seco, que además despirogena.
- Esterilización por vapor o calor húmedo, que es el método de elección.
- Esterilización por radiaciones ionizantes.
- Esterilización por gas (Oxido de etileno, VHP, Peracético, formaldehído).
- Filtración.

Posibles Problemas

Vendrían derivados de un fallo en alguno de los métodos empleados:

Calor seco: Generalmente se utiliza para la despirogenación del vidrio, lo que no suele ser problemático, por utilizarse temperaturas y tiempos muy elevados.

Vapor: Proceso muy controlado y poco problemático.

Radiaciones ionizantes: Se usa más en productos sanitarios. Requiere pruebas previas pues muchos API se degradan por radiaciones gamma o electrones acelerados. Una ventaja del método es que se

puede esterilizar el producto en su envase secundario.

Filtración esterilizante, que siendo el sistema menos seguro, obliga a tener garantía de que:

- El filtro seleccionado no altera el producto a filtrar ni añadiendo componentes extraños (test de extraíbles), ni reteniendo alguno de los componentes de dicho producto (test de retención). Se-rán tests previos al uso rutinario y que podrían detectar proble-mas que obliguen a buscar otro tipo de filtro.
- El filtro utilizado permanece integro tras el proceso, lo que ase-gurará que el líquido ha pasado una filtración esterilizante. Se-rán los tests de integridad físicos (no destructivos).

En filtros hidrófilos:

- Punto de burbuja.
- Máxima difusión
- Caída de presión.

En filtros hidrófobos:

- Test de intrusión de agua.
- Penetración de aerosol.

6. Validación

Validación de instalaciones, servicios y equipos

Antes de la fabricación del producto estéril, se deberá asegurar que los elementos que intervendrán en el proceso cumplen con la calidad esperada mediante la validación de los mismos.

- En instalaciones, haciendo DQ e IQ de lay out y acabados.
- En servicios, incluyendo el sistema HVAC, siguiendo el Anexo 1 de las GMP y la norma ISO 14644.

La IQ se centrará en los climatizadores y la OQ contemplará los tests habituales: integridad de filtros absolutos (DOP), veloci-dad, caudal de aire y tasa de renovaciones por hora, partículas, presión diferencial y otros iniciales y periódicos.

En agua para inyectables (wfi), suele diferenciarse la genera-ción, con IQ y OQ (donde se verificará caudal y calidad del agua generada: conductividad, TOC, microbiología, endotoxi-

nas), del sistema de distribución con IQ (con control de soldaduras, pendiente de tuberías, ausencia de tramos muertos y pasivación) y OQ (semejante a la de generación en cada punto de uso). Además se hará una PQ global donde se confirmen concurrentemente las condiciones de trabajo habituales.

En vapor puro, IQ y OQ (donde el condensado debe cumplir las especificaciones de wfi) de generación y distribución.

En aire comprimido y otros gases (Nitrógeno, CO₂...) en OQ se deberá verificar además de la presión, otros parámetros: punto de rocío, nivel de hidrocarburos, partículas y microorganismos. Se incluirá la generación cuando exista.

- En equipos, se incluirá DQ, en equipos nuevos, IQ y OQ. Si el equipo tiene procesos CIP (clean in place) o SIP (sterilization in place), será muy importante validarlos.

Posibles Problemas

Derivarán del no cumplimiento de la especificación de alguno de los valores analíticos, físico-químico o microbiológico. Se deberá buscar el origen del problema, corregirlo y repetir los muestreos hasta conseguir que el sistema dé garantías en cuanto a su funcionamiento.

Si es en la validación inicial, tras la corrección, se repetirá antes de iniciar la producción. Si es en revalidación, se deberá valorar además cómo puede haber afectado a los lotes producidos el parámetro desde que fue correcto la última vez.

En HVAC, no será lo mismo que las renovaciones/hora no sean correctas (probablemente filtros colmatados) manteniendo valores de partículas y microbiológicos correctos, que obtener valores de partículas superiores al límite. En el primer caso, bastará con reemplazar los filtros, mientras que en el segundo se deberá encontrar el origen y considerar cómo afecta a lo producido hasta ese momento.

Validación de proceso

Se verificará que:

- El bulk, producto a granel, se fabrica siempre del mismo modo

para obtener una calidad reproducible bajo el punto de vista físico-químico.

- El envasado posterior proporciona unidades homogéneas y con la dosificación correcta.
- La limpieza entre diferentes productos garantiza la ausencia de contaminación cruzada de unos a otros, en líneas multiproducto.

Siendo estos aspectos relevantes, no son exclusivos de las formas estériles.

Se considerará la validación de los dos procesos principales en la producción de formas farmacéuticas estériles:

- Esterilización terminal.
- Llenado aséptico.

Como la esterilización proporcionará más seguridad cuanto menor sea la contaminación inicial, se deberá mantener bajo mínimos a lo largo de todas las etapas del proceso. La toma de muestra para verificar la carga bacteriana (bioburden) justo antes de la esterilización, será la última confirmación de que se ha mantenido siempre bajo control.

Validación de la Producción por Esterilización terminal: Se habrá diseñado un ciclo de esterilización que garantice un proceso que proporcione suficiente seguridad, partiendo de un bioburden determinado. Suelen estar sobredimensionados, procesos de “overkill, que dejan un buen margen de seguridad.

Posibles Problemas

Si alguna de las validaciones del proceso de esterilización terminal diera un resultado incorrecto (bioindicadores positivos, valores de temperatura o dosímetros incorrectos...) la acción a tomar sería diferente si fuera la validación inicial o la periódica. Siendo la inicial, se debería encontrar la causa rediseñando el ciclo para hacerlo más seguro. Si fallara la revalidación, además se debería cuestionar la producción que ha pasado por este proceso. Este es el principal motivo por el que los ciclos se suelen diseñar con amplios márgenes de seguridad.

Validación de la Producción por Llenado Aséptico: Se consideran:

- **Validación de la Filtración Esterilizante:** Deberá comprobar-

se la integridad de los filtros tras la esterilización para determinar formalmente que no afecta al filtro.

- **Validación del Llenado Aséptico (media-fill):** Es una de las operaciones más delicadas que se efectúan en el campo de la validación. Se realiza el proceso aséptico habitual, sustituyendo el producto farmacéutico por medio de cultivo. Aunque pueda parecer sencillo, como después hay que incubar las unidades envasadas y verificar si están contaminadas o no, se modificará la operación lo que la complicará.

Por ejemplo:

- Si el envase habitual es opaco, se usará un envase transparente que permitirá confirmar si está contaminado de forma más sencilla.
- En máquinas de envasado muy rápidas, una representación significativa podría acabar dando un número de unidades inmanejable para la incubación y su lectura posterior. Se suele modificar la velocidad lo que puede generar dificultades si no se ha probado suficientemente.
- Si el producto llenado es sólido, se deberá añadir adicionalmente TSB que permita que sea fértil.

Estas operaciones diferentes de las habituales son una complicación añadida a la propia prueba.

El Anexo 1 de las GMP europeas detalla cómo efectuarlo y sus límites:

- Número de unidades a llenar: Se requiere un número representativo del lote que habitualmente se llene. En lotes pequeños, se llenarán las mismas unidades que el lote. En lotes muy grandes se llenarán un número de unidades manejable para su incubación y revisión (entre 12.000 - 15.000 unidades).
- Medio de cultivo a emplear: Se aconseja que sea de amplio espectro como el TSB, debiendo confirmarse esterilidad y fertilidad.
- Si se trata de una suspensión, se deberá simular la operación de adición de la parte no soluble.
- Si se dosifica habitualmente un producto viscoso y la máquina no puede dosificar líquido, deberá añadirse un viscosizante que no perjudique la fertilidad (habitualmente HPMC).
- En cuanto a las operaciones a realizar en el media-fill se

aconseja identificarlas y mediante un análisis de riesgos, reproducir siempre las más frecuentes (paros para cambio de personal, muestreos microbiológicos...) dejando las menos frecuentes (cambio de bomba dosificadora...) para hacerlas alguna vez pero no siempre.

- El número de personas que deben estar presentes, es aconsejable que sea el número máximo autorizado simultáneamente en la sala. Todos los que intervengan en el proceso aséptico deben participar a lo largo del año en los media-fill.
- Aunque reproducir el proceso de envasado aséptico completo podría parecer lo ideal, el riesgo de cada operación, puede aconsejar dividirlo en etapas (preparación de la solución manteniéndola en el tanque de recogida a la temperatura adecuada y verificando que no se ha contaminado, media bulk, y envasado del producto estéril) validando cada una de esas etapas.
- Algunos procesos, por el riesgo de que el medio resultante no resulte fértil, no podrán reproducirse. Así, en la liofilización no se hará el proceso real; se cargará el liofilizador reproduciendo el funcionamiento, pero sin sublimar el TSB.

Posibles Problemas

Serán los derivados de que el media-fill dé resultados fuera de límites. Inmediatamente se parará la línea, buscando el origen, corrigiéndolo (no siempre es fácil asignar la causa claramente tomándose varias medidas en paralelo) y se repetirá. También se evaluará si la causa indicada puede haber afectado a los lotes fabricados tras el media-fill (por eso conviene hacer los llenados antes de las vacaciones). Y tanto o más importante, se evaluará si el problema puede haber afectado a los lotes fabricados anteriormente al media-fill, pues aunque dichos lotes hayan pasado un test de esterilidad, este no es sino un aspecto más del sistema de garantía de calidad que debe asegurar la correcta calidad microbiológica del producto estéril.

Queda claro que se trata de un proceso muy delicado y con consecuencias muy serias en caso de no salir bien.

7. Control de calidad

Controles Microbiológicos en Proceso: Se considerarán:

- **Materias Primas:** Lo solicite la farmacopea o no, deberá controlarse la carga bacteriana de las materias primas que intervienen en la fabricación del producto.
Si la materia prima se recibe estéril, debe hacerse el control de esterilidad. Dado el riesgo que entraña cualquier manipulación, si es posible se solicitará un tamaño de envase de la materia prima que no se deba manipular y una muestra para hacer el control de esterilidad.
- **Materiales de envase:** No suele haber especificaciones de carga bacteriana en farmacopea. Se distingue:
 - Envasado aséptico, en el que el material de envase primario se empleará estéril. Si la esterilización es externa, debe pasar test de esterilidad.
De todos modos, antes de esterilizarlos, envases de vidrio y tapones de elastómeros se lavarán con wfi; los envases plásticos se fabricarán en salas clasificadas igual que los tubos de aluminio en sus etapas finales de fabricación.
 - Esterilización terminal: También se debe controlar la carga bacteriana de los envases primarios para que no sea superior al límite fijado y así la esterilización final parta de un nivel de contaminación lo más bajo posible.
 - En el caso de la tecnología BFS, como el envase se produce en el momento de su uso no hay manipulación evitando la contaminación.
- **Carga bacteriana del producto (bioburden):** Es un requerimiento de las GMP y el Anexo 1 (80) indica:
“... debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (overkill), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga bioló-

gica deberá realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se controlará el nivel de endotoxinas...”.

Posibles Problemas

Serán los derivados de que el control realizado dé un resultado fuera de límites: control de esterilidad positivo de la materia prima o material de envase estéril, control de carga bacteriana por encima del límite de farmacopea o interno...

Si el control de esterilidad es positivo, se debe rechazar la materia prima o material de envase. Lo mismo ocurrirá cuando se exceda el límite de carga bacteriana que establezca la farmacopea.

Si la carga bacteriana es mayor que el límite fijado (no normativo), es posible adoptar otras estrategias que minimicen dicha carga (someterlos a tratamiento térmico, radiaciones, soluciones con filtración esterilizante previa...), siempre que se sepa que no afecta a la calidad y estabilidad de dicha materia prima, material de envase o producto.

- **Condiciones ambientales de las salas:** Permitirán asegurar que el entorno de trabajo mantiene las condiciones adecuadas dentro de los límites que marca la normativa.
Como el test de esterilidad es sólo un elemento más a considerar para confirmar la esterilidad del producto, de ahí la importancia de los controles ambientales que darán la verdadera medida de la “limpieza” del ambiente de las salas de elaboración.

Dichos controles serán:

- Estáticos.
- Dinámicos.
- Superficies.
- Personal, especialmente manos.

Posibles Problemas

Cuando alguno de los controles dé un valor superior al límite fijado se evaluará la situación de dicho control y cuánto sobrepasa el límite,

pues sobrepasar en muy poco un límite o superar el límite en una zona auxiliar tendrá valoración diferente a hacerlo donde el producto esté expuesto.

Otro aspecto que no debe olvidarse será la identificación de microorganismos: Incluso estando dentro de límites, si en una zona crítica se identifica un microorganismo patógeno, se debe actuar.

La forma de actuar por tanto dependerá del tipo de contaminante, de su número y de su localización: si se considera que la situación puede afectar a la calidad microbiológica del producto, se podría llegar a rechazar aunque el resultado del control de esterilidad hubiera sido correcto.

Se deberá actuar sobre el sistema con valores fuera de límites, desinfectándolo. En paralelo, se debe buscar el origen de la contaminación, corregirlo y evitar que se vuelva a producir. Se evaluará el sistema HVAC (integridad de filtros HEPA, velocidades, resultados de partículas, sobrepresiones), los sistemas de limpieza y sanitización de las salas, superficies, guantes, documentación de fabricación, buscando posibles incidencias y la trazabilidad de las diferentes operaciones, los ciclos de esterilización de los diferentes elementos que hayan intervenido, mantenimientos preventivos realizados, validaciones y su vigencia... En definitiva, se buscará la fuente de la contaminación para actuar en consecuencia.

Controles en Producto Acabado: La *Farmacopea Europea 8ª Edición* indica los controles para formas farmacéuticas estériles, Físico-químicos y Biológicos. En función del tipo de producto (preparaciones parenterales, colirios) se determinarán los parámetros a incluir en las especificaciones.

Los controles biológicos serán:

- **Esterilidad:** Es la especificación primordial y todo el proceso de fabricación va encaminado a conseguirla. Se detalla la forma de desarrollarlo: Unidades a controlar, medios a emplear y condiciones de incubación durante el tiempo establecido (14 días) con la especificación de que no deberá haber crecimiento.

El método de elección para soluciones acuosas será la filtración por membrana existiendo la alternativa de la inoculación directa (Farmacopea Europea 8ª Edición (2.6.1)).

- **Endotoxinas bacterianas:** Cuantifica las endotoxinas de bacterias Gram negativas empleando LAL y debe realizarse en todos los inyectables (Farmacopea Europea 8ª Edición (2.6.14)).
- **Pirógenos:** Consiste en medir el incremento de temperatura corporal en conejos tras inyectarles por vía intravenosa la solución estéril de la sustancia a examinar (Farmacopea Europea 8ª Edición (2.6.8)).
- **Eficacia del conservante antimicrobiano:** Se debe verificar la eficacia del conservante antimicrobiano, si lo lleva, en el envase final a lo largo de la vida útil del producto (Farmacopea Europea 8ª Edición (5.1.3)).
- **Toxicidad anormal:** Se realiza con ratones a los que se inyecta por vía intravenosa una solución estéril de la sustancia y se considera el test correcto si no mueren en 24h o el plazo establecido (Farmacopea Europea 8ª Edición (2.6.9)).

Posibles Problemas

Establecer y justificar las especificaciones de nuestro producto y los límites para cada una de ellas, pues los de las normas (farmacopeas y guías ICH) siempre son máximos admitidos.

Una especificación importante en inyectables es el contenido en endotoxinas bacterianas. El límite en nuestro producto debe considerar las especificaciones en endotoxinas de las materias primas utilizadas, no superando la suma de los límites para cada componente.

El problema mayor que se puede tener es un control de esterilidad positivo. Si ocurre, además de rechazar el lote, se tendrá que poner en marcha una investigación exhaustiva que permita averiguar lo ocurrido para tomar las acciones preventivas pertinentes. Otro aspecto a considerar es cómo actuar con los lotes previos y posteriores al lote afectado: Antes de la fabricación del lote positivo, se habrán fabricado múltiples lotes con esterilidad correcta; según cuál sea el motivo causante del positivo, habrá que evaluar cómo afecta a esos lotes previos. Por lo que respecta a los lotes posteriores, desde el momento de la fabricación de nuestro lote positivo hasta obtener el resultado (se

requieren 14 días de incubación) se ha seguido elaborando producto, por lo que también deberá evaluarse cuidadosamente el impacto de la causa identificada sobre estos productos.

8. Resumen final

La esterilidad es la principal característica diferenciadora de los preparados líquidos estériles.

Dado que el ensayo de esterilidad es destructivo, será imposible llevarlo a cabo en todas las unidades producidas y por tanto no podrá basarse la garantía de que un producto es estéril exclusivamente en dicho ensayo, que por otra parte, en lotes grandes, es poco representativo.

Deberán adoptarse las máximas medidas de precaución microbiológica en todas las etapas del proceso, que será realizado en las instalaciones y con los equipos adecuados.

Se han abordado muchos de los problemas que podrían aparecer y cómo resolverlos. No obstante, dado que la producción de formas estériles es un constante desafío en el que en cada proceso se aprende más, deben aplicarse dichos conocimientos adquiridos y los avances tecnológicos en una producción que debe ser cada vez más segura para el paciente.

9. Bibliografía

- Amela , J., 2007. “Validación de la fabricación de formas de dosificación líquidas parenterales”. (Ed.) R. Salazar, “ Cualificación y Validación. Elementos básicos de la calidad y productividad”. Romargraf, Barcelona, pp
- Amela, J. y Beaus, R., 2015. “Problemas tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas: Soluciones, suspensiones parenterales y colirios. Ejemplos prácticos”.

(Ed.) R. Salazar, “Problemas Tecnológicos en la Fabricación de Medicamentos”, Barcelona, pp 211-332.

- Beaus, R., 2014. “Curso de fabricación de Productos Estériles”, Especialidad de Farmacia Industrial y Galénica, Barcelona
- Beaus R, 2014. “Curso de validación de Servicios: Agua, HVAC y otros servicios”, Especialidad de Farmacia Industrial y Galénica, Barcelona.
- Eudrax. October, 2015. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version). European Commission.
- European Pharmacopoeia, 8rd edition, 2014. Council of Europe, Strasbourg
- FDA, 1976. GMP for Large Volume Parenterals (Draft).
- FDA, June 1987 (Reprinted June 1991) Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
- Obiols Alvarez J.R. y Beaus Romero R., 2007 “Validación de los Sistemas de Filtración Esterilizante”, Ind. Ftca, Barcelona.
- USP 38, NF 33, 2014. The United States Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville.

