

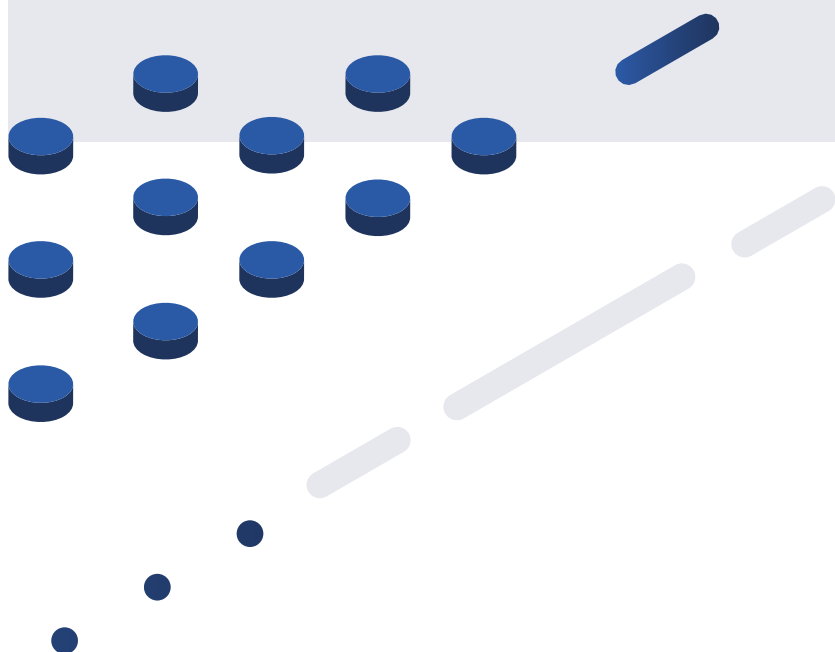


Cumplimiento normativo
y efectividad operativa

**EL PAPEL CLAVE DE LOS GASES
EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

ÍNDICE

1. El medicamento:
un entorno que hay que garantizar
2. Los desafíos de la industria
farmacéutica
3. El contexto normativo:
un marco cada vez más estricto
4. El papel clave de los gases
en la industria farmacéutica
5. La solución para responder a los
desafíos de la industria farmacéutica:
PHARGALIS™
6. La certificación EXCiPACT™
y sus ventajas





1.

EL MEDICAMENTO: UN ENTORNO QUE HAY QUE GARANTIZAR

Al igual que el tratamiento de aguas residuales o la consideración de los desafíos ecológicos, la protección y la garantía del entorno del medicamento forman parte de los desafíos a los que se enfrentan los fabricantes farmacéuticos. Una de las claves de esta protección reside en el uso de gases de calidad farmacéutica.

Sujetos a un contexto normativo muy estricto (Farmacopeas y obligaciones relativas a las Buenas Prácticas de Fabricación y Distribución), los fabricantes deben prestar una especial atención a la calidad de los gases que se utilizan en sus cadenas de producción y distribución. El nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, argón, etc. están, en efecto, en contacto permanente con el medicamento, con independencia de que se utilicen como excipientes o como agentes de inertización o de acondicionamiento. **La obligación de garantizar la calidad y seguridad del medicamento hace que el control de estos gases sea un asunto crucial que requiere una gestión especifi-**

ca de la calidad y de la conformidad. Este reto genera otros asociados como son: la garantía de la calidad y la eficacia de los procesos de fabricación, la contención de los costes ligados al cumplimiento de esas obligaciones y la reducción de la huella medioambiental.

El objetivo de este documento es mostrar **cómo el control de los gases contribuye a garantizar la calidad del medicamento y su conformidad con el marco normativo.** Comenzaremos con los grandes desafíos del sector y las necesidades propias de los fabricantes, antes de abordar las soluciones que aporta Air Liquide en el campo del suministro de gases de calidad farmacéutica, a lo largo de todo el ciclo de desarrollo, producción, almacenamiento y distribución de los medicamentos.



2.

LOS DESAFÍOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Garantizar la conformidad y la calidad de los procesos de fabricación es una obligación para los fabricantes del sector farmacéutico, sobre todo en un contexto de globalización del mercado, de incremento de la competencia y de presión económica debida al desarrollo de los medicamentos genéricos. Pero no es el único desafío para el sector.

- **La creciente complejidad del marco normativo relativo a la utilización de los gases.** Estos son objeto de capítulos específicos en las Farmacopeas. El obligado de cumplimiento pasa por la puesta en marcha de programas que afectan a la totalidad de los productos, la puesta en marcha de procesos adaptados y la movilización de los recursos apropiados. En este sentido, los fabricantes farmacéuticos son los encargados de establecer procesos de verificación de sus proveedores de materias primas (incluidos los gases) con el objetivo de garantizar su conformidad y de evaluar su nivel de riesgo.

- **La necesidad de gestionar y garantizar la fiabilidad y la eficacia del suministro de los gases,** sobre todo cuando el aprovisionamiento es una necesidad constante.

- **La diversificación de los proveedores,** que entraña un riesgo de falta de calidad vinculada a los propios productos adquiridos (adecuación al uso, pureza).

- El enorme incremento de los costes vinculados al cumplimiento de las obligaciones normativas (**auditorías de proveedores, garantía del entorno del medicamento, garantía de los puntos de suministro y de utilización de los gases**).

- **El control del impacto de la cadena de producción y distribución del medicamento sobre el medioambiente,** y la necesidad ética de reducir la huella ecológica de la industria.



Las necesidades de los fabricantes

- **Preservar la integridad del producto.** Mantener las propiedades de los medicamentos desde la fase de producción hasta su uso por parte de los pacientes. Preservar los productos biológicos. Prevenir la contaminación del producto final. Eliminar los riesgos de oxidación y de humedad.
- **Incrementar los rendimientos y la productividad.** Optimizar el rendimiento del cultivo celular y de la productividad de la fermentación. Dominar y simplificar las reacciones y los procedimientos de síntesis química. Mejorar la flexibilidad y la productividad de la liofilización. Producir partículas con una distribución de tamaño homogéneo.
- **Mejorar la gestión del aprovisionamiento.** Optimizar el suministro de los ingredientes farmacéuticos y de los gases (y de los servicios asociados).
- **Garantizar las prestaciones analíticas.** Asegurarse de la fiabilidad de los análisis.

El *compliance*, en el ADN de los fabricantes farmacéuticos

El *compliance* (cumplimiento normativo) no es solamente una obligación legal. Es el propio ADN de los actores de la industria farmacéutica. El 63 % de los empresarios del sector ven en él un medio para proteger a la vez a los pacientes y a sus colaboradores. El 38% de ellos estima que el *compliance* contribuye al atractivo de la empresa ante los futuros talentos, al evidenciar su integridad. Es también una forma de adquirir notoriedad: el 37% de los Chief Compliance Officers (CCO) hacen de él un «instrumento de venta».

(Cifras: estudio ETHICS, *Éthique et compliance dans l'industrie pharmaceutique: quels enjeux de gouvernance?* (Ética y compliance en la industria farmacéutica: ¿Cuáles son los desafíos de la gobernanza?, 2016.)

- **Preservar la integridad del gas.** Controlar la composición química, de partículas y microbiológica de los gases que se introducen en la cadena de producción del medicamento.
- **Validar las instalaciones.** Qualificar las instalaciones de gases y las redes de distribución. Controlar la calidad del gas en la recepción y en los puntos de utilización dentro de la cadena de producción.
- **Cumplir con la regulación.** Garantizar la conformidad con las Farmacopeas y las Prácticas Correctas de Fabricación y Distribución, también conocidas como Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y de Distribución (BPD).
- **Supervisar la seguridad del entorno del medicamento y el cumplimiento de las normas de higiene.** Reducir los riesgos vinculados a la no conformidad.
- **Favorecer la innovación.** Desarrollar nuevas soluciones terapéuticas.
- **Preservar el medio ambiente.** Optimizar el tratamiento de los residuos y de las aguas. Eliminar los CFC y los HCFC. Recuperar los compuestos orgánicos volátiles (COV).



3.

EL CONTEXTO NORMATIVO: UN MARCO CADA VEZ MÁS ESTRICTO

Para asegurar el entorno del medicamento existe un marco normativo riguroso, al nivel de los riesgos que conlleva la falta de calidad para la salud de los consumidores. Este marco está definido por las Buenas Prácticas de Fabricación y por las Farmacopeas.

Buenas Prácticas de Fabricación y Farmacopeas

La producción de los medicamentos y de los principios activos está sujeta al cumplimiento de un referente general: las «**Buenas Prácticas de Fabricación**» (BPF). En España, son establecidas por el Estado en el marco del desarrollo de los «procedimientos de calidad», con arreglo a textos europeos. Constituyen un referente normativo exigible en las inspecciones de los establecimientos farmacéuticos por parte de las autoridades de supervisión. Esas BPF son también de aplicación al uso de gases en la industria farmacéutica.

• CONFORMIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



Entre otras cosas, las BPF imponen a los fabricantes la compra de materias primas conformes con las **Farmacopeas** de las zonas geográficas de comercialización del medicamento. Esas Farmacopeas agrupan las descripciones oficiales de las sustancias medicinales (excipientes o principios activos), las pruebas industriales, así como las fórmulas para prepararlas. Incluyen los gases mayoritariamente utilizados en la industria farmacéutica, como son **el nitrógeno, el oxígeno, el dióxido de carbono** y – en menor medida – **el argón**.

Las BPF van acompañadas por las Buenas Prácticas de Distribución (BPD). Estas engloban la gestión de la calidad (estructura organizativa, procedimientos, procesos, recursos y medidas necesarias para garantizar la calidad e integridad del producto entregado), la gestión de las actividades externalizadas (lo mismo, pero para los subcontratistas), y la gestión de los riesgos de calidad.

Los fabricantes también deben **garantizar la conformidad de las materias primas** (incluidos los gases) a través del establecimiento de acuerdos de calidad y de auditorías de las instalaciones de los proveedores.

El referente de las BPF

La directiva 2003/94/CE define las BPF como *«la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados»*. Remiten a todos los aspectos de los procesos de producción y control: proceso de fabricación determinado y etapas fundamentales validadas; locales, almacenamiento y transporte adaptados; formación de personal de producción y de control de calidad; trazabilidad integral del producto; sistema de auditoría interna; etc.

Este referente establece que la calidad se integre en el producto a lo largo de su cadena de fabricación. De este modo, cuando un medicamento responde a las BPF, se considera que se obtiene en las mismas condiciones de control de calidad cada vez que se fabrica.





4.

EL PAPEL CLAVE DE LOS GASES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Una de las claves para garantizar el entorno de un medicamento reside en la utilización de gases de calidad farmacéutica. Para entender mejor cómo un mayor control de esos gases puede responder a los desafíos del sector, primero hay que entender su papel destacado en la fabricación de los medicamentos.

¿Cómo se integran los gases en la cadena de producción del medicamento?

En el sector farmacéutico, los gases se utilizan como materias primas para uso farmacéutico. Intervienen en la fabricación del medicamento en calidad de...

- **Principio activo.** Es la sustancia que posee la acción terapéutica que reivindica el medicamento.
- **Excipiente.** El gas actúa como vector o soporte para la administración del principio activo, sin efecto terapéutico conocido. Por ejemplo, el nitrógeno como gas propulsor. Los gases de calidad farmacéutica suministrados por Air Liquide se utilizan o son considerados como excipientes principalmente. Por ejemplo, el nitrógeno que se utiliza para conservar ciertos medicamentos en atmósfera inerte.
- **Adyuvante.** Es el aditivo que mejora la formulación galénica, como la solubilización o aromatización del medicamento.
- **Precursor químico o biológico.** Por ejemplo, el oxígeno que se utiliza en las reacciones de oxidación o fermentación.



TOP 4 DE LOS GASES MÁS UTILIZADOS

- NITRÓGENO
- OXÍGENO
- DIÓXIDO DE CARBONO
- ARGÓN

Estos gases se utilizan a diferentes niveles en la cadena de producción:

- **Para la inertización.** El gas interviene en los procesos y el almacenamiento de los productos. Se trata de proteger el producto o a los productos intermedios de los efectos de la oxidación, la humedad o la contaminación microbiológica, y de prevenir el riesgo de combustión o explosión. Gas: esencialmente nitrógeno, en ocasiones argón.
- **Para la fermentación.** Gas: oxígeno y dióxido de carbono (este último para el ajuste del pH).
- **Para las aplicaciones de frío (ver cuadro).** Gas: nitrógeno líquido.
- **Para las aplicaciones medicinales** (actividad propia de Air Liquide Medicinal). Gas: oxígeno.
- **Para el tratamiento de aguas residuales.** Gas: oxígeno para el tratamiento biológico y dióxido de carbono para la regulación del pH.

El oxígeno y el nitrógeno se utilizan en distintas fases de la producción y del acondicionamiento. El nitrógeno permite en particular preservar la calidad de los principios activos y de los medicamentos, previniendo los

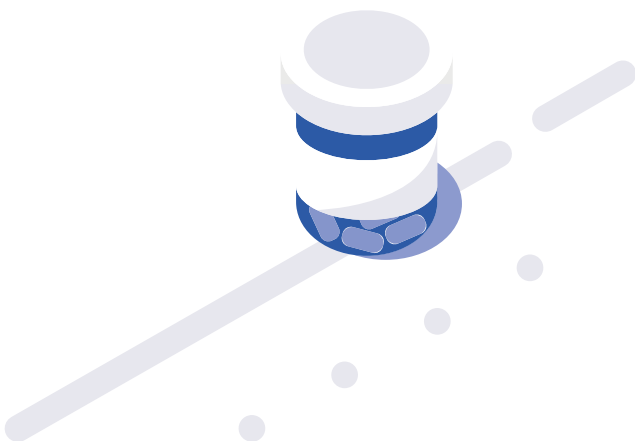
riesgos de oxidación. El oxígeno se utiliza para regular la atmósfera de los cultivos celulares en incubadoras o biorreactores.

LA CONFORMIDAD DE LOS GASES DE USO FARMACÉUTICO

Dentro del cumplimiento del marco normativo, el usuario de los gases de uso farmacéutico debe poder asegurar su conformidad con **las disposiciones de la Farmacopea europea** (para la comercialización de los medicamentos en Europa), así como con **el referente de las BPF**, en toda la cadena de fabricación. Debe velar por la aplicación por parte de su proveedor de procedimientos específicos de control de la calidad y integridad de los gases: identificación de los riesgos de contaminación, control de cada lote con análisis de muestras, trazabilidad de los lotes de gases (y, en su caso, establecimiento de un procedimiento de retirada), obtención de un certificado de análisis del lote y un dossier de producto (disponibilidad del certificado y dossier de producto en función de los territorios).

El nitrógeno y sus ventajas

El nitrógeno es con diferencia el gas que más se utiliza en el sector farmacéutico. Esta predominancia se explica por la diversidad de sus aplicaciones y la amplitud de sus ventajas: inertización o la molienda criogénica de los productos intermedios, gas inerte propulsor, gas de conservación, etc. Es también el gas más extendido en el aire, cuyo volumen representa un 78% del total. En ocasiones es sustituido por argón (un gas de moléculas más pesadas), pero este gas es más raro y, por tanto, más costoso. El nitrógeno puede distribuirse en forma líquida (con depósito de almacenamiento en la planta del cliente) o envasado en botellas o bloques.



Procesos de los clientes y el papel de los gases farmacéuticos

El proceso de fabricación de un medicamento se desarrolla generalmente en cinco fases:

- **Recepción** (de los productos químicos, disolventes, reactivos, ingredientes farmacéuticos, etc.) y **control de calidad a la llegada a la planta del cliente**.
- **Fabricación de los principios activos (API)**; se utilizan gases en las distintas etapas de producción, y es en esa fase en la que el gas se puede considerar como excipiente.
- **Control de calidad, que garantiza la conformidad de las materias primas**, los productos intermedios y los productos acabados con las especificaciones esperadas (BPF).
- **Producción de los medicamentos y su acondicionamiento**. Los principios activos son dosificados, mezclados con los excipientes, envasados, etiquetados, trazados (mediante lotificación). La salida de la cadena de producción puede ser en forma pastosa, líquida, sólida, en cápsulas o liofilizada. **También aquí, el gas se utiliza y se puede considerar como excipiente**.
- **Transporte**. Los medicamentos se almacenan y a continuación se transportan a los lugares de venta.

Los gases farmacéuticos intervienen en **la fabricación de los principios activos** y en la **producción y distribución de los medicamentos**. El control de calidad y los registros se realizan a lo largo de todo el proceso, con el fin de garantizar la conformidad de los gases con las Buenas Prácticas de Fabricación y con las monografías integradas en las Farmacopeas.

Un ejemplo de aplicación: el frío criogénico

En el entorno de la producción de un medicamento, el nitrógeno líquido se utiliza con fines criogénicos. Sus aplicaciones corresponden al **enfriamiento**, **el control de la temperatura** (la termorregulación es indispensable en los procesos exotérmicos de síntesis orgánica), **la liofilización** (método de secado suave que consiste en eliminar progresivamente mediante sublimación, directamente en forma de vapor de agua, de un producto previamente congelado – siendo ideal para conservar y proteger sustancias frágiles y facilitar su almacenamiento), **la molienda criogénica** (procedimiento que permite obtener granulometrías de producto muy reducidas) y **el biobanco** (para la conservación criogénica de elementos biológicos).

La criogenia tiene numerosas ventajas. Es completamente fiable, permite reducir los costes fijos y variables (mantenimiento reducido debido a la ausencia de grupo de frío, con una reducción del consumo de agua y de electricidad) y permite aumentar la productividad (reducción de la duración de los ciclos, temperaturas más bajas que se alcanzan de forma más rápida).



5.

PHARGALIS™: UNA GAMA DE GASES DISEÑADA PARA LOS REQUISITOS DE CALIDAD Y DE CUMPLIMIENTO NORMATIVO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La oferta PHARGALIS™

Desde hace más de 15 años, Air Liquide ofrece a sus clientes de la industria farmacéutica la gama de gases PHARGALIS™. Producidos con arreglo a las normas regulatorias más estrictas, estos gases se fabrican y se suministran **respetando las BPF y las BPD para los excipientes**, y responden a las **exigencias establecidas por las tres principales Farmacopeas**.

Diseñados especialmente para la **fabricación de principios activos y de medicamentos**, los gases PHARGALIS™ son trazables y se entregan junto con sus certificados de análisis y de conformidad. Estos gases, utilizados para regular la temperatura y proteger los ex-

ipientes y los medicamentos, permiten a Air Liquide **intervenir en el conjunto de la cadena de valor de la industria farmacéutica**: productores de principios activos, empresas farmacéuticas y laboratorios de I+D.

Ya no tendrá que realizar los controles normativos al recibir sus materias primas. Estará confiando esta responsabilidad a su proveedor, y se basará en los resultados del certificado de análisis correspondiente. Este procedimiento, conforme con la reglamentación, se denomina **«subcontratación de los controles analíticos»**. Solo puede llevarse a cabo si tiene **la garantía de estar comprando un gas conforme con las normas regulatorias y de calidad**, además de **los medios para controlar las condiciones del suministro de gas, así como los procesos establecidos por su proveedor**.

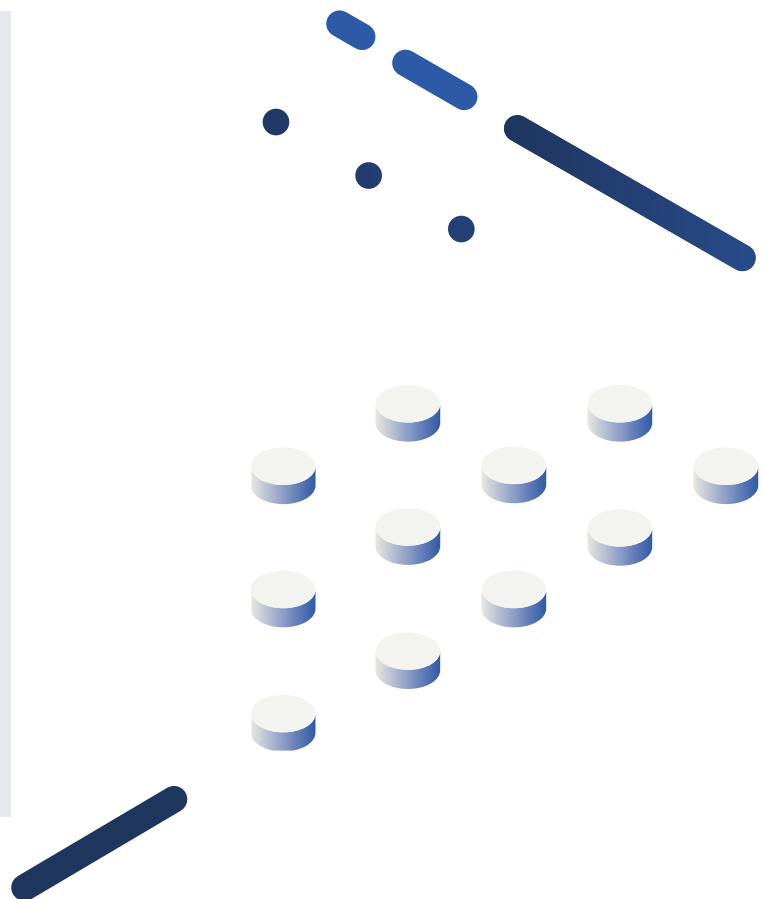
Las prestaciones de PHARGALIS™

3 niveles de prestación para el cliente:

- Cumplimiento normativo y mayor control del suministro de gases.
- Prevención de la no-calidad vinculada a la utilización del gas.
- Reducción del coste de los controles en la recepción de las materias primas.

3 palancas esenciales para garantizar estas prestaciones:

- Conformidad de los gases (entregados con sus certificados de análisis).
- Control de la logística (gestión de los niveles por telemetría, notificación previa a la entrega, gestión de la fuente y de su backup).
- Accesibilidad de la información en línea (gestión de cambios, auditoría del cliente, acuerdo de calidad, supervisión reglamentaria).



PHARGALIS™ : UNA GAMA COMPLETA DE GASES CON GARANTÍA DE FIABILIDAD

Con el objeto de acompañarle en su gestión de garantía y de control de calidad en los procedimientos de fabricación de los medicamentos, Air Liquide incluye en su oferta:

- **La gestión de los cambios**, con notificación en caso de un cambio relevante en el producto.
- **La realización de las auditorías**: cuando se le solicite, Air Liquide prepara y organiza una auditoría de cualificación de las plantas de producción y de los procedimientos del control de calidad.
- **La supervisión regulatoria de las Farmacopeas en vigor**.
- **La gestión de un acuerdo de calidad**: usted podrá firmar un acuerdo de calidad con Air Liquide por un plazo acordado.
- **La entrega de un dossier sobre el producto**, que incluya la descripción del conjunto de los procedimientos de fabricación, entrega y almacenamiento del gas. Este documento se entrega tras la firma del contrato y se actualiza regularmente.

- **Un espacio web de documentos personalizado**, por medio del cual puede acceder a las informaciones relativas al procedimiento de calidad: certificados regulatorios, certificaciones, dossier del producto, notificaciones de cambios, informe de auditoría e informe de seguimiento, cuadro de seguimiento de la supervisión normativa, acuerdo de calidad. Única excepción por el momento: los certificados de análisis, que actualmente se entregan en papel en el momento de la entrega.

Para los gases líquidos, la oferta incluye además:

- **La gestión de los suministros por telemetría**, con facilitación de las informaciones por Internet (equivalente del módulo OPTIMAL).
- **Notificación previa a la entrega**, para permitirle recibir el gas en las mejores condiciones (se envía a un contacto definido previamente un correo electrónico en el que se indica la fecha de entrega).
- **Gestión de un plan de emergencia personalizado**, que prevé la designación de una planta de fabricación principal y, en caso de imposibilidad de que se suministre desde esta planta, la activación de soluciones de emergencia.

Los desafíos para PHARGALIS™

- **El cumplimiento normativo con las Farmacopeas y las BPF / BPD.** Los gases utilizados en la industria farmacéutica están enmarcados en las Farmacopeas y las Buenas Prácticas, pero no siempre es fácil identificar la regulación pertinente a nivel nacional o internacional.

- **La fiabilidad del suministro de gas y de la eficacia de los procesos.** Dado que el gas constituye una necesidad permanente, a menudo la cuestión del suministro es crítica dentro del proceso de fabricación de los medicamentos.

- **La reducción de los costes.** Las mencionadas regulaciones conllevan comprobaciones y controles, que tienen un coste asociado.

- **La optimización de la calidad vinculada al gas.** El riesgo de la no calidad es una de las principales amenazas que debe tener en cuenta.

Las ventajas de PHARGALIS™

- Una oferta adaptada al 100 % a las exigencias de cumplimiento normativo. Air Liquide le entrega un registro con certificación para demostrar que los gases son conformes con la Farmacopea y las **BPF / BPD**. Estas certificaciones son posibles gracias a la norma internacional EXCiPACT™, que permite demostrar la conformidad.

- Usted sabrá siempre de dónde viene el gas, cuál es su nivel de calidad, cómo se ajusta a la regulación. Para garantizar la eficacia del proceso de suministro y de fabricación, Air Liquide ha desarrollado aplicaciones innovadoras de gases para el control y la optimización de los procesos de fabricación de los medicamentos (necesidad de frío, inertización, materias primas, disolventes, etc.).

- Ya no tendrá que preocuparse por la conformidad, la calidad ni por la eficacia de los procesos vinculados a los gases: la solución PHARGALIS™ cubre todos estos aspectos. El correspondiente ahorro de tiempo y de recursos permite reducir los costes e incrementar la productividad.

- Gracias a la certificación anual de los gases farmacéuticos PHARGALIS™ con EXCiPACT™, usted tiene la garantía del cumplimiento a largo plazo de las buenas prácticas, incluso si reduce su frecuencia de auditoría. Los gases se controlan y se acondicionan en envases específicos, para garantizar su pureza. Los certificados y los informes de auditoría facilitados por Air Liquide aportan las informaciones necesarias para evaluar el nivel de riesgo. Supone un ahorro de tiempo, dinero y recursos humanos.





6.

LA CERTIFICACIÓN EXCiPACT™ Y SUS VENTAJAS



La industria farmacéutica cuenta con una norma de calidad relativa a los excipientes: la certificación EXCiPACT™, un sello que contribuye a la seguridad sanitaria por medio de la certificación de la calidad de los proveedores de excipientes de las empresas farmacéuticas.

Son muchas las obligaciones que recaen sobre los laboratorios farmacéuticos en lo relativo a **la protección y garantía del entorno del medicamento**. Las auditorías de los proveedores forman parte de ellas. Cada año, los fabricantes se ven obligados a auditar a sus proveedores de materias primas para asegurarse del cumplimiento de las Farmacopeas y las Buenas Prácticas de Fabricación y Distribución. Esta obligación supone movilizar recursos humanos y financieros.

La certificación EXCiPACT™ permite liberar a los fabricantes de esta obligación. **Una sola auditoría reconocida por EXCiPACT™ permite demostrar que un excipiente es conforme con las exigencias regulatorias**. Esta auditoría tiene la ventaja de ser independiente, lo que tiende a reducir los riesgos en toda la cadena de fabricación y distribución. Al garantizar el entorno del medicamento, esta certificación para los gases PHARGALIS™ permite conciliar la conformidad, la fiabilidad y el control de los costes.

EXCiPACT™, una certificación internacional

Certificar a los fabricantes, a los proveedores y a los distribuidores de excipientes farmacéuticos a escala internacional por mediación de un tercero independiente de confianza (por ejemplo AENOR, SGS): ese es el objeto de la certificación EXCiPACT™. Esta certificación permite acreditar la conformidad de las actividades con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Buenas Prácticas de Distribución (BPD) para los excipientes utilizados, entre otros, en la industria farmacéutica. La certificación EXCiPACT™ es reconocida por las grandes instituciones internacionales (Unión Europea, *Food and Drug Administration* en Estados Unidos, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* en el Reino Unido, etc.). Llegado el caso, no puede sustituir a una inspección reglamentaria.

SI DECIDE CONFIAR
EN NOSOTROS, CONTACTE
CON NUESTROS EXPERTOS:



Soporte Cliente

sopORTEcliente.es@airliquide.com

.....

industrial.airliquide.es



Un líder mundial de los gases, tecnologías y servicios para la industria y la salud, Air Liquide está presente en 80 países, con cerca de 66.000 colaboradores y atiende a más de 3,6 millones de clientes y pacientes. El oxígeno, el nitrógeno y el hidrógeno son pequeñas moléculas esenciales para la vida, la materia y la energía. Encarnan el territorio científico de Air Liquide y se encuentran en el centro de la actividad del Grupo desde su creación en 1902.