

BIOPROCESAMIENTO ASÉPTICO

Reflexiones desde la Conferencia Aséptica 2023 de la ISPE



Gerardo Gómez

Director, SLL, QMC US; ISL Equipment/
Facility CQV
Quality Management & Compliance
PharmaLex

A través de presentaciones esclarecedoras y experiencias refrescantes, la Conferencia Aséptica de la Sociedad Internacional de Ingenieros Farmacéuticos (ISPE) celebrada en marzo de 2023 en North Bethesda, MD, puso en relieve los conceptos más importantes del bioprocesamiento aséptico al tiempo que mostró su aplicación en nuevas técnicas y tecnologías de fabricación. El evento también recordó a los participantes y asistentes del mundo académico, las agencias gubernamentales y la industria farmacéutica la creciente importancia del procesamiento aséptico en los flujos de trabajo de la biomanufactura.

Los productos biofarmacéuticos deben ser estériles. Los productos biológicos proteicos y, en la actualidad, los medicamentos de terapia avanzada (ATMP) suelen administrarse a los pacientes por vías (por ejemplo, infusión intravenosa) que eluden las defensas inmunitarias naturales. Por lo tanto, estos medicamentos aumentan el riesgo de introducir contaminación en sus receptores. Los medicamentos estériles, biológicos o no, pueden fabricarse mediante esterilización terminal o procesamiento aséptico. El primer método suele implicar tratamiento térmico o irradiación. Sin embargo, una gran proporción de vacunas y productos biológicos pueden ser destruidos por tales medidas - de ahí el requisito de procesamiento aséptico durante la biomanufactura [1].

Según la guía de septiembre de 2004 de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) sobre productos farmacéuticos fabricados mediante procesamiento aséptico, un producto farmacéutico y el sistema de envase asociado deben someterse a métodos de esterilización adecuados por separado y luego reunirse en un producto farmacéutico acabado [2]. El marco técnico del documento explica que, dado que ningún proceso puede esterilizar un producto biológico en su envase fi-

nal, los envases deben llenarse y sellarse en un "entorno de altísima calidad" [2]. Por lo tanto, el procesamiento aséptico implica más variables que la simple esterilización terminal. Del mismo modo, las directrices de la UE sobre buenas prácticas de fabricación (GMP) establecen que la fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana [3, 4]. Como indican dichas normativas, gran parte del procesamiento aséptico depende de una formación suficiente de los operarios y demás personal implicado en un proceso de fabricación biológica.

A continuación, expongo algunas de las ponencias del primer día. También expongo mis impresiones sobre el estado del procesamiento aséptico a partir de los debates mantenidos durante las sesiones de networking de la conferencia.

PERSPECTIVAS NORMATIVAS

Subrayando las consideraciones anteriores, la Conferencia ISPE Aseptic se abrió con presentaciones magistrales de representantes de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que compartieron sus experiencias sobre la ciencia y la regulación del procesamiento aséptico. Brooke Higgins (asesora principal de política del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA, (CDER) presentó cuatro estudios de casos sobre validación de procesos asépticos, dos de ellos sobre pruebas fallidas de llenado de medios y dos sobre fallos en las pruebas de esterilidad y programas deficientes de vigilancia medioambiental.

Ejercicios de llenado de medios: Los equipos de control y garantía de calidad (QA/QC) realizan simulaciones de procesos asépticos (APS) para evaluar las capacidades de los procesos, desde la esterilización del producto farmacéutico y sus componentes hasta el sellado final de los envases

[5, 6]. Estas simulaciones suelen incluir pruebas de llenado de medios, en las que un medio de crecimiento microbiano se somete a todos los pasos y manipulaciones a los que se sometería un medicamento durante un proceso de fabricación determinado [5, 6]. Higgins destacó que los rellenos de medios fallidos y/o abortados deben investigarse a fondo. Una vez iniciado el llenado de medios, cualquier interrupción o interrupción debe desencadenar la apertura de una investigación y/o un registro de acciones correctivas y preventivas (CAPA). Estas acciones son necesarias incluso si la causa raíz del suceso resulta ser simple y aparentemente trivial, y las intervenciones posteriores deben evaluarse cuidadosamente mediante una identificación, diseño y simulación suficientes. El proceso de investigación no puede tomarse a la ligera, recalcó Higgins. Las intervenciones también deben documentarse adecuadamente en procedimientos, protocolos (según proceda) y registros de lotes de medios ejecutados.

Higgins aconseja analizar los registros de lotes retrospectivamente. Al fin y al cabo, no quiere perderse la simulación y validación de una intervención en el proceso. Dicho esto, no conviene simular una intervención que no esté relacionada con el proceso de fabricación; hacerlo es un despilfarro y puede introducir riesgos innecesarios de fallos en el llenado de los medios. También recomendó realizar una evaluación de riesgos para cada intervención. Evaluar los riesgos antes de la ejecución del relleno con medios y comunicar los resultados son expectativas tanto normativas como empresariales.

En términos de personal y formación, los científicos y operarios deben tener claro qué unidades deben rechazar/descartar (por ejemplo, unidades no incubadas). Se debe tener especial cuidado al rechazar viales integrales, en los que la pestaña de un tapón de goma se ha comprimido contra la superficie de sellado del vial [7, 8]. Y los miembros del equipo deben saber cuándo realizar una prueba semestral de llenado de medios y cuándo llevar a cabo una validación completa del proceso aséptico con "tres ciclos sucesivos satisfactorios" de llenado de medios. Los plazos de estas actividades deben indicarse claramente en los documentos de procedimiento. En uno de los casos que Higgins describió, la falta de claridad en los procedimientos de llenado de medios provocó una carta de advertencia de la FDA.

Investigaciones y CAPAs: Higgins recordó a los asistentes la importancia de algunos componentes del proceso de investigación. Calificó la revisión histórica de parte fundamental de la evaluación general de riesgos. La evaluación del impacto, continuo, debe centrarse en los problemas potenciales tanto para la calidad del producto como para el estado validado de un proceso. En uno de sus ejemplos, un fabricante evaluó insuficientemente estos impactos. Si la evaluación hubiera sido más exhaustiva, la empresa habría descubierto que la causa principal de un ejercicio fallido

de llenado de medios estaba relacionada con un parámetro crítico del proceso (CPP), lo que comprometía el estado validado del proceso. Una vez concluida la investigación, explicó, los planes CAPA deben prever "un mayor rigor en la revisión de las fuentes de variación" que causan desviaciones del proceso o crean productos defectuosos.

En consonancia con los mensajes de las principales agencias reguladoras de todo el mundo, Higgins concluyó destacando la distinción entre las "salas blancas tradicionales del siglo XX" (que calificó de "instalaciones anticuadas" en otra parte de la presentación) y la "tecnología contemporánea, como los aisladores". Las tecnologías actuales de procesamiento aséptico están directamente relacionadas con la variable crítica de "separación" entre los operadores humanos y los productos farmacéuticos acabados dentro de una estrategia de control de la contaminación (CCS).

La revisión del anexo 1: El segundo ponente principal, Roberto Conocchia (responsable técnico de GMP en la EMA), habló mediante una presentación en vídeo sobre la actualización de agosto de 2022 de la directriz del Anexo 1 de GMP de la UE sobre la fabricación de medicamentos estériles. Resumió el proceso detallado de recopilación de comentarios de las partes interesadas multinacionales y destacó algunas de las principales diferencias entre las versiones de 2008 (9) y 2022 (4).

INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS LIOFILIZADOS

Durante la pausa de la mañana para establecer contactos, compartí mis experiencias con las tecnologías de liofilización en una presentación de póster titulada "Investigating Loss of Vacuum in Lyophilized Products" (Investigación de la pérdida de vacío en productos liofilizados). En ella, presenté un estudio de caso que demostraba dos necesidades críticas para el procesamiento aséptico durante los procesos de liofilización, la primera de las cuales es controlar el vacío del espacio de cabeza de un vial en el momento cero (liberación del lote) y a lo largo de la vida útil del producto. La segunda necesidad es comprender cómo varía el vacío durante ese periodo. Los fabricantes deben aprovechar ambos tipos de información para alinear los parámetros del ciclo de liofilización (por ejemplo, el nivel de vacío antes de tapar el vial), las especificaciones de cierre del envase y las comprobaciones durante el proceso. Si no se alinean estos aspectos, pueden producirse reclamaciones de los clientes y, lo que es peor, incumplimientos de la esterilidad.

Los debates con los asistentes se centraron en la idea preconcebida de que la liofilización es "más un arte que una ciencia". En realidad, ocurre lo contrario; la liofilización es más bien una "ciencia con muy poco arte" porque sus principios fisicoquímicos y de ingeniería se comprenden, ahora muy bien.

Otro punto que salió a relucir durante los debates es que, aunque la mayoría de los productos liofilizados se taponan con un vacío "ligero", algunos medicamentos siguen requiriendo un taponado con vacío total. Por lo tanto, la evaluación de la pérdida de vacío sigue siendo relevante en la industria actual. La referencia explícita del anexo 1 al control del vacío en los envases sellados subraya la importancia del tema.

CONTROL DE PROCESOS Y GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD (QRM)

Los ponentes de la sesión de media mañana sobre control de procesos y gestión de la calidad ofrecieron perspectivas prácticas equilibradas con un profundo conocimiento de los conceptos fundamentales descritos en las directrices normativas.

Tim Dreckmann, responsable de verificación continua de procesos (CPV) en las instalaciones de Roche en Basilea (Suiza), presentó un enfoque para verificar los procesos de descontaminación basados en peróxido de hidrógeno vaporizado (VPHV). Alejándose de las actividades tradicionales de revalidación en función del tiempo, presentó una estrategia por fases. También pidió que se cumplieran estrictamente los requisitos reglamentarios y de control de la CPP en materia de comunicaciones. Este modelo podría extrapolarse a otros tipos de procesos de recalificación (actualmente) dirigidos por el tiempo -por ejemplo, para la esterilización al vapor in situ (SIP) y la esterilización en autoclave- en los que al menos un CPP se ajusta a las condiciones más desfavorables.

Amanda Bishop McFarland, consultora sénior de Val-Source, habló de la gestión del riesgo de calidad como elemento clave para desarrollar un CCS sólido. Tras recordar a la audiencia que el anexo 1 (tanto en su versión anterior como en la actualizada) presupone de que los fabricantes de productos biológicos son "QRMmature", repasó los conceptos fundamentales de QRM y cinco herramientas comunes de evaluación de riesgos:

- Lista de comprobación y árboles de decisión.
- Análisis de peligros del proceso (PHA).
- Análisis de capas de protección (LOPA).
- Análisis de peligros y puntos de control críticos (HACCP).
- Análisis de modos de fallo y efectos (FMEA).

Aunque la mayoría de los productos liofilizados se taponan con un vacío "ligero", algunos medicamentos siguen requiriendo un taponado con vacío total

También destacó una sexta herramienta, más personalizada: un modelo de evaluación de riesgos de intervención (I-REM) (10). Durante el turno de preguntas y respuestas, Bishop McFarland ofreció detalles adicionales sobre el efecto de la detectabilidad de un riesgo (el "valor D") en una "impresión" final del riesgo. Advirtió a la audiencia sobre la posibilidad de sucumbir a prejuicios. Por ejemplo, una puntuación D baja puede hacer que un factor de riesgo parezca mayor de lo que es, mientras que una D alta puede hacer que los científicos de control de calidad se sientan demasiado cómodos al respecto. También habló de las herramientas para evaluar la eficacia de los protocolos y programas de evaluación de riesgos.

En la última sesión de la mañana, Thomas Friedli y Matteo Bernasconi, de la Universidad de St. Gallen (Suiza), se turnaron para presentar sus investigaciones sobre modelos para predecir los resultados de las inspecciones en instalaciones de fabricación de productos estériles. Los datos utilizados para probar la viabilidad del modelo y su poder predictivo procedían del amplio programa de investigación sobre excelencia operativa de St. Gallen y se complementaron con datos de cumplimiento normativo de dominio público. En cuanto a la madurez de la gestión de la calidad (QMM) y las métricas relacionadas, Bernasconi recordó a la audiencia que el cumplimiento es lo "mínimo" y que los líderes de la industria deben ir "más allá del cumplimiento" para seguir el camino hacia una mayor madurez de los sistemas de calidad biofarmacéuticos.

PROCESADO ASÉPTICO DE ATMP

Por la tarde se celebró una sesión específica sobre terapias celulares y génicas. Varios ponentes expusieron sus experiencias en este campo, destacando los impedimentos para implantar CCS en las instalaciones de fabricación de ATMP.

Faryal Khan y Ankur Shah, ingeniero de procesos e ingeniero jefe de procesos, respectivamente, del Grupo Arcadis DPS, centraron sus observaciones en el diseño de instalaciones para la fabricación en fase comercial de ATMP basados en vectores virales. Describieron la evolución de dichas instalaciones en los últimos cinco años a través de tres estudios de casos de tres proyectos de instalaciones, comparando las instalaciones con seis criterios:

- Características del crecimiento celular.
- Clasificaciones de salas.
- Flujo de aire direccional en salas blancas.
- Espacios peligrosos.
- Requisitos de esterilidad.
- Taquillas para el personal.

Tamara Setzer, directora Mundial de Garantía de la Esterilidad y Control Microbiano de Lonza, habló de las dificultades a las que se enfrentan los fabricantes de medi-

Logista

PARCEL

Transportamos salud

Ayudamos al laboratorio fabricante, distribuidor, almacén por contrato y operador logístico en el reparto capilar de sus productos farmacéuticos y para-farmacéuticos.



Your partner along the way, **all the way**

logistaparcels.com

camentos esenciales y auxiliares. Hizo especial hincapié en los problemas que plantea la manipulación de materiales críticos y en la necesidad de colaborar estrechamente con los proveedores, que a menudo desconocen los problemas de los productos del fabricante. También hizo hincapié en la importancia de contar con operarios hábiles que comprendan no solo qué técnicas asépticas utilizar, sino también las razones que subyacen a cada tipo de manipulación y evaluación de materiales. Por ejemplo, el personal debe entender que los ATMP no pueden esterilizarse en fase terminal ni esterilizarse por filtración, y por qué tales pasos entrañan riesgos para los medicamentos.

Mei Kuen Ong, directora sénior de Calidad Global y Cumplimiento Normativo de WuXi Advanced Therapies, habló de su experiencia en la aplicación de los principios de la gestión de riesgos de calidad en una planta de fabricación de múltiples productos. Mostró cómo un enfoque basado en el riesgo puede diferir en función del tipo de modalidad producida y sus complejidades de fabricación asociadas. Contrastó las ventajas de seguir un enfoque basado en el riesgo a medida que los productos se transfieren a una instalación (por ejemplo, durante la transición de un entorno monoproducción a uno multiproducción) con la importancia crítica de aplicar plenamente los SOC resultantes.

REFLEXIONES FINALES

El procesamiento aséptico consiste en minimizar los riesgos de introducción de contaminantes microbianos en los productos existentes y nuevos a medida que avanzan en el proceso de fabricación biológica. La ISPE y el equipo de la Conferencia Aséptica organizaron un evento centrado en dos aspectos clave de la fabricación aséptica: los productos y los procesos. En conjunto, las presentaciones y las oportunidades de establecer contactos ayudaron a mostrar la creciente importancia del procesamiento aséptico para los flujos de trabajo de la biomanufactura.

Referencias

[1] Smart N. The Difference Between Aseptic Processing and Terminal Sterilization. CRB: Rockville, MD, 2023; <https://www.crbgroup.com/insights/pharmaceuticals/aseptic-processing-vs-terminal-sterilization>.

[2] Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice: Guidance for Industry. US Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, 2004; <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/sterile-drug-products-produced-aseptic-processing-current-good-manufacturing-practice>.

[3] Good Manufacturing Practice: Overview. European Commission: Brussels, Belgium, 2023; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>.

[4] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use — Annex 1 (Revision 2): Manufacture of Sterile Medicinal Products. European Commission: Brussels, Belgium, 2022; https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf.

[5] Chai RYL, Barber DJW. Validation of Aseptic Processes Using Media Fill. *Pharm. Technol.* 42(2) 2022: 50–57; <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2022/validation-aseptic-processes-using-media-fill>.

[6] Ghosh M. Aseptic Process Simulation (Media Fill) (conference presen-

tation). Aseptic Processing and Sterilization Symposium, November 2019; [https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/southern-california/2019-aseptic-day/aseptic-process-simulation-\(media-fill\).pdf?sfvrsn=12](https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/southern-california/2019-aseptic-day/aseptic-process-simulation-(media-fill).pdf?sfvrsn=12).

[7] Stopper Compression Analysis. Genesis Packaging Technologies: Honey Brook, PA, 2023; <https://www.gen-techno.com/assets/docs/brochures/compression.pdf>

[8] Zeng Q. Safeguarding Vial Container Closure Integrity: A Systematic Approach. *Pharm. Technol.* 41(5) 2021: 68–75; <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2021/safeguarding-vial-container-closure-integrity>.

[9] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use — Annex 1 (Revision 1): Manufacture of Sterile Medicinal Products. European Commission: Brussels, Belgium, 2008; https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2008_11_25_gmp-an1_en_0.pdf.

[10] Baseman H, Chakraborty S, Long MA. Interventions Risk Evaluation and Management in Aseptic Manufacturing. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 76(6) 2022: 485–496; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613741/>

[11] Further Reading — From the BPI Archives

[12] Camposano D, Mills A, Piton C. A. Single-Use, Clinical-Scale Filling System: From Design to Delivery. *BioProcess Int.* 14(6) 2016: 50–59; <https://bioprocessintl.com/manufacturing/single-use/a-single-use-clinical-scale-filling-system-from-design-to-delivery>.

[13] Coleman K. The State of Quality Risk Management in the Pharmaceutical Industry: Commentary on the Draft ICH Q9 Revision. *BioProcess Int.* 20(11–12) 2022: 12–14; <https://bioprocessintl.com/2022/november-december-2022/the-state-of-quality-risk-management-in-the-pharmaceutical-industry-commentary-on-the-draft-ich-q9-revision>.

[14] Ewan S, et al. Dye Ingress Methods for Container–Closure Integrity Testing: An Industry Position Paper. *BioProcess Int.* 16(9) 2018: 10–18; <https://bioprocessintl.com/analytical/qa-qc/dye-ingress-methods-for-container-closure-integrity-testing-an-industry-position-paper>.

[15] Mok Y, et al. Best Practices for Critical Sterile Filter Operation: A Case Study. *BioProcess Int.* 14(5) 2016: 28–33; <https://bioprocessintl.com/downstream-processing/filtration/best-practices-for-critical-sterile-filter-operation-a-case-study>.

[16] Nieuwenhuizen P. Focus on Aseptic Processing: A Report from the September 2022 PDA Annex 1 Event in Amsterdam. *BioProcess Int.* 21(3) 2023: S3–S6, S16; <https://bioprocessintl.com/business/regulatory-affairs/focus-on-aseptic-processing-a-report-from-the-september-2022-pda-annex-1-event-in-amsterdam>.

[17] Nieuwenhuizen P. Aseptic Considerations in Formulation, Fill and Finish: Choosing Between Barrier and Isolator Technologies. *BioProcess Int.* 19(9) 2021: S1–S5; <https://bioprocessintl.com/manufacturing/fill-finish/aseptic-processing-in-formulation-fill-and-finish-choosing-between-barrier-and-isolator-technologies>.

[18] Shahrokh Z, et al. Emerging Strategies for Drug Product Comparability and Process Validation: Part 1 — Analytical Tools and Drug Product Comparability. *BioProcess Int.* 19(3) 2021: 16–22; <https://bioprocessintl.com/business/cmc-forums/emerging-strategies-for-drug-product-comparability-and-process-validation-part-1-analytical-tools-and-drug-product-comparability>.

[19] Southam L, Drinkwater JL. Formulation, Fill and Finish of Lentiviral Vectors: Part 1 — Case Study in Facility and Process Design. *BioProcess Int.* 19(10) 2021: S14–S20; <https://bioprocessintl.com/manufacturing/facility-design-engineering/formulation-fill-and-finish-of-lentiviral-vectors-part-1-case-study-in-oxbox-facility-and-process-design>.

[20] Southam L, Drinkwater JL. Formulation, Fill and Finish of Lentiviral Vectors Part 2: Key Decisions and Risk Management. *BioProcess Int.* 19(11–12) 2021: 50–54; <https://bioprocessintl.com/manufacturing/fill-finish/formulation-fill-and-finish-of-lentiviral-vectors-part-2-key-decisions-and-risk-management>.

[21] Sterling M. Preuse, Poststerilization Filter Integrity Testing for Single-Use and Stainless-Steel Installations. *BioProcess Int.* 12(9) 2014: 54–56; <https://bioprocessintl.com/downstream-processing/filtration/preuse-poststerilization-filter-integrity-testing-single-use-stainless-steel-installations/>.

[22] Vanness B, et al. Response to the Publication of USP <1207>. *BioProcess Int.* 15(1) 2017: 20–21; <https://bioprocessintl.com/analytical/qa-qc/bpog-response-publication-usp-1207>. 

Trescal

Grabación audiovisual de evidencias de los procesos estériles

- Según requerimientos del Anexo I de las GMPs.
- Visualización de partículas aerotransportadas controlada.
- Equipos de grabación de última generación.
- Software de tratamiento de imagen profesional.
- Personal altamente cualificado.
- Asesoramiento experto desde las etapas iniciales (previas a la elaboración del protocolo) hasta la emisión del informe final.

sales.spain@trescal.com
www.trescal.com

BARCELONA · BILBAO · ELCHE · GRANADA · MADRID · SEVILLA · TOLEDO ·
VIGO · VITORIA · ZARAGOZA