

Diseño de instalaciones GMP aplicado al cannabis medicinal: Puntos críticos

Cuando desarrollamos una industria en torno a la planta de cannabis medicinal debemos tener presente que se encuentra incluida en la lista I de la Convención Única, por lo que tiene la consideración de estupefaciente y su producción, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión debe limitarse a fines médicos y científicos. En España, la producción de cannabis medicinal está supeditada a la obtención de una autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

EUDALD BOGATELL PIÑERO
INGENIERO DE PROYECTOS EN VALTRIA

LAURA TAIBO DELGADO
CONSULTORA GMP EN VALTRIA/ CONSULTORA GMP EN DEVECAN

Sabemos que de la planta de cannabis se pueden obtener diferentes productos, según el grado de procesamiento al que sea sometida. El destino o uso al que vaya a ser destinada determinará el proceso de producción más adecuado y el grado de cumplimiento de la normativa de calidad aplicable. En este caso, nos vamos a centrar en la obtención de una flor seca como producto final, es decir, el producto no va a sufrir ningún procesamiento posterior a la salida de nuestras instalaciones y será directamente proporcionada al consumidor final.

N.º MÁXIMO DE PARTÍCULAS PERMITIDAS X M³

Grado	En reposo		En funcionamiento	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	No definido	No definido

Diseño de instalaciones

Puesto que el objetivo es obtener una flor seca como producto final, nos estamos refiriendo a una forma farmacéutica sólida oral, no estéril, por lo que la transformación del producto deberá realizarse en salas controladas, clasificadas con Clase D, ISO 8. Esto implica el cumplimiento de una serie de valores referentes a la máxima concentración de partículas en el aire permitidas, tal y como se muestra en la Tabla 1. Los datos

mostrados vienen definidos en el anexo 1 de las GMP, según la norma EN ISO 14644-1.

Tabla 1: Clasificación de salas blancas en función del N.º máximo de partículas por m³.

Para llegar a obtener este nivel de clasificación se deben emplear climatizadores que aporten a las salas entre 15 y 20 renovaciones de aire a la hora, empleando filtros F9, en los que la eficiencia está garantizada hasta el 95% o mediante filtros absolutos HEPA (High Efficiency Particulate Air) cuya eficiencia está

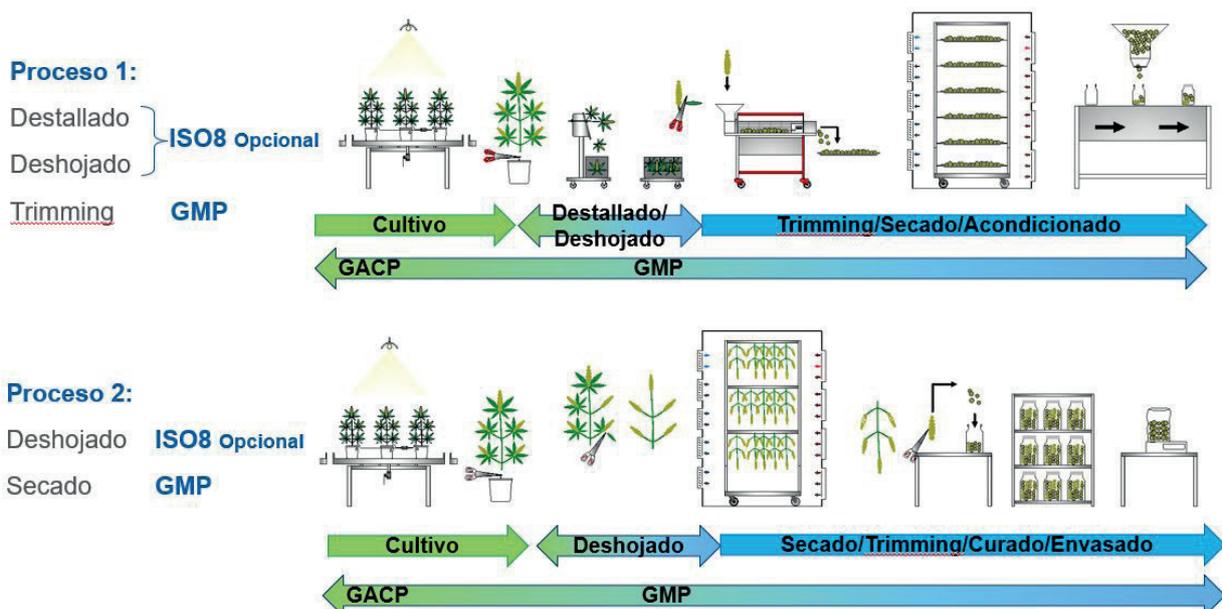


Figura1: Diagrama de procesado de la planta de cannabis medicinal.

garantizada hasta el 99,95%. Adicionalmente, se debe realizar una buena cascada de presiones entre las salas que conforman el laboratorio de forma que, permita contener el producto en depresión para minimizar las posibles contaminaciones cruzadas que se puedan dar durante su producción.

El diseño de las instalaciones se puede llevar a cabo tomando como referencia tres etapas del proceso de fabricación. El primero serán las operaciones anteriores al proceso de secado, el segundo el proceso de secado y el tercero las operaciones posteriores al proceso de secado. En la Figura 1, se muestra un diagrama con dos posibilidades de llevar a cabo el procesado de la planta y las especificaciones requeridas para ello.

Operaciones anteriores al proceso de secado

En esta etapa tiene lugar la transferencia del producto desde la zona no clasificada a la zona clasificada. Durante este proceso, se entiende que el mayor riesgo proviene del producto, debido a que éste puede contener contaminación microbiológica (hongos, bacterias...) que podría llegar a desarrollarse durante el procesamiento de la planta. Si tenemos controlado este punto, mediante la elaboración de procedimientos de muestreo, el diseño de las instalaciones y las consideraciones que se deben aplicar en esta fase son:

- SAS de entrada de material entre la zona no clasificada y la zona clasificada con un ΔP de 10 Pa.
- Cambio de producto desde los equipos y utillajes (carros, bandejas, cajas...) empleados en la zona no clasificada, a material adecuado a la zona GMP, como carros y bandejas de acero inoxidable.
- Se deben establecer condiciones controladas de temperatura y humedad adecuadas al proceso y serán diferentes de las establecidas para el producto ya seco.

Durante esta fase previa al secado, existen algunas operaciones como puede ser el destallado de la planta o la retirada de hojas de abanico, que no definen la forma del producto final y que se podrían llevar a cabo en la zona no clasificada, si bien es cierto que, de-

bido al impacto que pueden suponer sobre el correcto proceso de secado del producto deberán ser operaciones controladas, con sus procedimientos, seguimiento y correcto control.

Otras operaciones como el trimming húmedo, en el que el corte de las hojas ya confiere la forma al producto, deben realizarse en salas clasificadas (clase D).

Proceso de secado

Esta fase constituye el punto crítico del proceso pues es la transformación que confiere las características más importantes al producto. Siempre partimos de un producto que se considera de primera calidad por su tratamiento y homogeneidad durante la fase de cultivo, de forma que, es un proceso que deberá realizarse en instalaciones que sean calificables y validables.

Para llevar a cabo un correcto proceso de secado es importante tener en cuenta las siguientes premisas:

- Aunque la instalación tendrá forma de una o varias salas, la instalación debe tener consideración de equipo.
- Las condiciones establecidas de temperatura, humedad relativa, velocidad de secado, uniformidad de la impulsión del aire y tiempo de secado, deben ser completamente controladas y reproducibles y encontrarse dentro de los estándares que demanda el cliente, es decir, el trabajo se debe realizar mediante recetas de producción. En la Figura 2 se muestra la receta de un proceso de secado de unas instalaciones GMP.
- La interacción del operario con la instalación se debe realizar bajo un software validado, de forma que se cumpla el anexo 11: Sistemas informatizados de las GMP, que regulan la gestión y el uso de

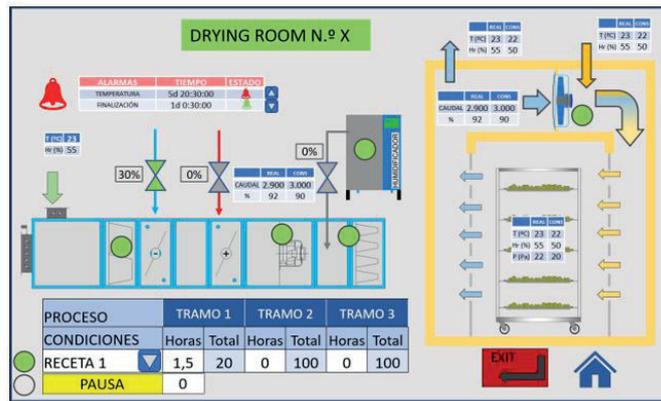


Figura 2: Receta de producción bajo condiciones GMP.

registros electrónicos o su homólogo, la 21 CFR parte 11 para FDA.

- Se debe realizar la validación de la instalación mediante mapeos de las condiciones ambientales y análisis de contenido de agua en el producto, de manera que se asegure que el producto obtenido es completamente homogéneo.

- El material auxiliar empleado en esta etapa, como carros, bandejas, perchas, debe ser material GMP, cuyo proceso de limpieza se realice dentro de la propia zona clasificada.

Operaciones posteriores al secado

Una vez el producto está seco, continúa su procesado en las salas clasificadas hasta que es envasado, en estas operaciones se pueden incluir los procesos de trimming o manicurado y envasado.

Para llevar a cabo un buen proceso de envasado, esta sala debe estar diferenciada de la sala de trimming, ya que en ella se puede generar polvo que quede en suspensión y por tanto se podrían producir contaminaciones cruzadas. El material que sea empleado para el envasado primario (bolsas, tarros) deberá introducirse en la sala a través de un SAS.

Durante el procesamiento de la planta en la fábrica GMP, se debe tener en cuenta que la mayor fuente de contaminación proviene del personal que trabaja en las instalaciones. La planificación e implementación de un SAS de personal supone no solo una barrera de aire para impedir la contaminación sino el desarrollo de un correcto flujo de personal dentro de las instalaciones ●

Bibliografía

1. Eudralex Vol.4 (Parte I y II): https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#part-i---basic-requirements-for-medicinal-products
2. Estupefacientes y Psicótopos Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/estupefacientes-y-psicotropos/>
3. Guideline on Good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin: <https://www.ema.europa.eu/en/good-agricultural-collection-practice-starting-materials-herbal-origin>
4. Anexo 1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/14_anexo-1.pdf?x42447
5. Anexo 11 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: https://www.aemps.gob.es/eu/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/24_anexo-11b.pdf