LA FILTRACIÓN EN LA FABRICACIÓN DE VACUNAS: CONTROL DE PARTÍCULAS, BIOCARGA Y ESTERILIDAD EN PROCESOS BIOFARMACÉUTICOS

La fabricación de vacunas combina operaciones biotecnológicas, químicas y de formulación en las que el control de contaminantes es fundamental para garantizar la calidad y la seguridad del producto. Aunque la filtración no constituye por sí sola una garantía de esterilidad, desempeña un papel crítico en numerosas etapas del proceso: desde la preparación de materias primas y medios hasta la clarificación, la reducción de biocarga y, cuando la naturaleza del producto lo permite, la filtración esterilizante antes del llenado aséptico.

ELOY LÓPEZ,
Director Comercial, Gesfilter, S.L..

La elección de una tecnología de filtración adecuada exige entender qué se pretende retirar, las características del fluido y el impacto que el propio filtro puede tener sobre el producto. En vacunas, esta cuestión es especialmente relevante porque pueden intervenir proteínas, antígenos recombinantes, partículas virales, virus inactivados, vectores virales, adyuvantes y otros componentes sensibles a la adsorción, al cizallamiento o a determinadas condiciones de presión y temperatura.

El papel de la filtración dentro del proceso de fabricación

Un proceso de fabricación de vacunas puede presentar diferentes corrientes líquidas y distintas necesidades de separación. En las primeras fases, la filtración puede emplearse para eliminar partículas procedentes de materias primas, proteger equipos posteriores o reducir la carga de sólidos de una corriente. En procesos basados en cultivos celulares o fermentación, las etapas de cosecha y clarificación tienen como objetivo separar células, restos celulares y otras partículas del producto o del sobrenadante.

Posteriormente pueden utilizarse operaciones de filtración más selectivas. La microfiltración permite retener partículas y microorganismos de mayor tamaño, mientras que la ultrafiltración, aunque responde a un mecanismo diferente y se utiliza principalmente como operación de separación por tamaño molecular, puede formar parte de procesos de concentración y diafiltración. Por ello, conviene distinguir claramente entre filtración de partículas, reducción de biocarga, filtración esterilizante y procesos de membrana destinados a concentración o purificación.

En una planta de producción, estas operaciones suelen integrarse dentro de una estrategia global de control de contaminación. La ubicación de cada filtro, su grado de retención y las condiciones de operación deben definirse en función del riesgo asociado a la etapa concreta.



Filtración esterilizante y tamaño de poro

En determinadas formulaciones de vacunas, especialmente cuando el producto final es compatible con una filtración por membrana, puede emplearse una etapa de filtración esterilizante antes del llenado. Las membranas de grado esterilizante se caracterizan habitualmente por una retención de microorganismos asociada a poros del orden de 0,2 µm o 0,22 µm, dependiendo de la tecnología y del método de validación.

Sin embargo, hablar únicamente de tamaño de poro puede conducir a una simplificación excesiva. La retención microbiana depende de múltiples mecanismos, entre ellos el tamaño y la morfología del microorganismo, la estructura de la membrana, las condiciones de presión, el fluido y la interacción entre el microorganismo y el medio filtrante. Por este motivo, la eficacia de una filtración esterilizante debe demostrarse mediante estudios de validación específicos, y no deducirse únicamente del valor nominal indicado para la membrana.

Además, no todas las vacunas pueden someterse a una filtración esterilizante después de la formulación. Productos que contienen partículas biológicas cuyo tamaño es comparable o superior al de los poros de una membrana pueden sufrir pérdidas de producto o modificaciones de sus características. En estos casos, la estrategia de control de esterilidad debe apoyarse en el diseño del proceso y en las condiciones asépticas de fabricación.

Reducción de biocarga: una barrera, no una garantía absoluta

Antes de una etapa esterilizante, la reducción de la biocarga puede ser una herramienta importante para disminuir la carga microbiológica que llega a las etapas posteriores. Una menor biocarga puede contribuir a mejorar la robustez del proceso y a reducir el desafío microbiológico al que se somete una etapa de filtración esterilizante.

No obstante, la reducción de biocarga y la filtración esterilizante no deben considerarse equivalentes. Una etapa diseñada para reducir microorganismos o partículas no necesariamente está validada para proporcionar una retención esterilizante. La función de cada filtro debe estar definida de acuerdo con el análisis de riesgos y con la estrategia de control de contaminación del proceso.

También es importante considerar la integridad del sistema. Un filtro que funciona correctamente durante el proceso debe mantener su capacidad de retención y permanecer físicamente íntegro. Por ello, las pruebas de integridad de membranas, realizadas según procedimientos validados y en los momentos establecidos por el proceso, constituyen

un elemento relevante para demostrar que la barrera filtrante ha mantenido sus propiedades.

Compatibilidad del filtro con la vacuna

La selección de una membrana no depende únicamente de la capacidad de retención. Las interacciones entre el material filtrante y los componentes de la formulación pueden influir en el rendimiento del proceso y en la recuperación del producto.

Las proteínas y otras moléculas biológicas pueden adsorberse sobre determinadas superficies. Este fenómeno puede ser especialmente relevante cuando la concentración del componente activo es baja o cuando la superficie total de membrana es elevada respecto al volumen procesado. También deben evaluarse fenómenos como la extracción de sustancias del material filtrante, la liberación de partículas y la compatibilidad química con excipientes, disolventes o agentes de limpieza.

Otro parámetro importante es la capacidad de carga. Una membrana puede presentar una retención microbiológica adecuada y, sin embargo, no resultar apropiada si se colmata rápidamente con partículas o componentes de la formulación. La presión diferencial y el caudal deben mantenerse dentro de los límites establecidos durante el desarrollo y la validación del proceso, evitando condiciones que puedan comprometer la integridad de la membrana o alterar el producto.

Validación: demostrar que la filtración cumple su función

En un proceso biofarmacéutico, seleccionar un filtro no equivale a validar una etapa de filtración. La validación debe demostrar que el sistema, en las condiciones reales o representativas de proceso, cumple de manera reproducible la función que se le ha asignado.

Entre los aspectos que pueden estudiarse se encuentran la compatibilidad química y física, la capacidad de retención, la carga máxima, la presión diferencial, el caudal, la temperatura, el tiempo de contacto y la recuperación del producto. Para una filtración esterilizante, los estudios de retención microbiológica constituyen una parte esencial de la demostración de eficacia.

Las pruebas de integridad son igualmente relevantes. Métodos como el punto de burbuja, la difusión de gas o determinadas pruebas de intrusión de agua pueden utilizarse, según el tipo de membrana y el proceso, para comprobar que no existen defectos que comprometan la función del filtro. La relación entre los parámetros de integridad y el comportamiento microbiológico debe estar establecida durante la validación.

La estrategia también debe contemplar las condiciones anteriores y posteriores a la filtración. Un filtro correctamente validado no puede compensar una contaminación introducida después de la etapa esterilizante. Por ello, la filtración debe entenderse como un elemento integrado en una estrategia de control de contaminación que incluye instalaciones, equipos, materias primas, personal, procedimientos y llenado aséptico.

El reto de las vacunas basadas en partículas biológicas

Las vacunas modernas incluyen plataformas con características muy diferentes. Algunas contienen proteínas o antígenos solubles; otras emplean virus, partículas similares a virus, vectores virales o formulaciones con adyuvantes. Esta diversidad condiciona fuertemente la estrategia de filtración.

Cuando el principio activo tiene una dimensión física significativa, una membrana diseñada para retener microorganismos puede retener también parte del producto. La filtración puede producir entonces una pérdida de rendimiento o modificar la distribución de partículas. En estos casos, puede ser necesario desplazar la operación de filtración a una fase anterior del proceso, utilizar una tecnología de separación diferente o recurrir a una estrategia de control de esterilidad basada en otras barreras.

El desarrollo debe equilibrar tres objetivos: eliminar los contaminantes relevantes, preservar las propiedades del producto y mantener un proceso reproducible. La solución técnicamente más eficiente no es necesariamente la que proporciona la mayor retención, sino la que consigue el nivel de control requerido sin afectar negativamente al producto.

Conclusión

La filtración ocupa una posición estratégica en la fabricación de vacunas porque permite controlar partículas y microorganismos en diferentes puntos del proceso. Su función puede ir desde la protección de equipos y la clarificación hasta la reducción de biocarga y, en determinadas formulaciones, la filtración esterilizante previa al llenado aséptico.

La principal dificultad técnica consiste en seleccionar la barrera adecuada para cada etapa sin asumir que un determinado tamaño de poro garantiza por sí mismo la esterilidad. La compatibilidad con el producto, la capacidad de carga, la integridad de la membrana, las condiciones de operación y la validación microbiológica son factores que deben analizarse conjuntamente.

En definitiva, la filtración debe considerarse una operación unitaria integrada en la estrategia global de control de contaminación. En un sector donde pequeñas variaciones pueden afectar a la calidad de un producto biológico, diseñar, validar y controlar correctamente estas barreras es fundamental para conseguir procesos robustos y reproducibles.