

302927
9
26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO



TRABAJO DE INVESTIGACION
EN QUIMICA

FALLA DE ORIGEN

AGUA INYECTABLE: PRODUCCION EN AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO

TRABAJO ESCRITO
VIA CURSOS EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
MARIA NATIVIDAD LOPEZ VALLE



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE **PROF: JOSE LUIS IBARMEA AVILA**
VOCAL **PROF: JOSE MANUEL CARDENAS GUTIERREZ**
SECRETARIO **PROF: JOSE BENJAMIN ROBLES GARCIA**
1ER. SUPLENTE **PROF: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**
2DO.SUPLENTE **PROF: HONORIA FUENTES SIXTOS**

TRABAJO ESCRITO

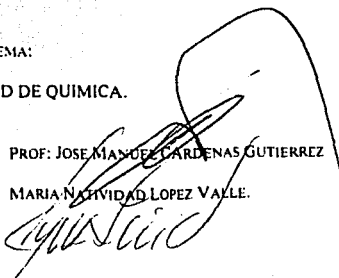
AGUA INYECTABLE: PRODUCCION EN AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUIMICA.

NOMBRE DEL ASESOR: **PROF: JOSE MANUEL CARDENAS GUTIERREZ**

NOMBRE DEL SUSTENTANTE **MARIA NATIVIDAD LOPEZ VALLE.**



AGRADEZCO:

A DIOS POR LA VIDA

A MIS PADRES
POR SU AMOR Y SU EJEMPLO DE HONESTIDAD

A MI ESPOSO
EL GRAN COMPAÑERO EN TODOS LOS AMBITOS DE MI VIDA

A MIS HIJAS PILI Y GABI
POR LA MARAVILLOSA EXPERIENCIA DE SER MADRE

A MI HERMANA
POR TODO LO QUE SIGNIFICA PARA MI

Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS,
QUE DE ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON A MI
FORMACION DESDE EL FONDO DE MI CORAZON,
LES TRIBUTO MI MAS CONMOVIDA GRATITUD.

MARIA NATIVIDAD

VERANO DE 1995

C O N T E N I D O

	Página
INTRODUCCION.....	2
1. GENERALIDADES.....	4
2. TECNOLOGÍA DE FABRICACION.....	9
2.1. ENVASES.....	9
2.1.1. TIPOS DE VIDRIO.....	10
2.1.2. AMPOLLETAS DE VIDRIO.....	10
2.2. MATERIALES PLÁSTICOS.....	12
2.2.1. POLIPROPILENO.....	14
2.2.2. AMPOLLETAS POLIPROPILENO.....	15
2.2.3. DISEÑO DEL EQUIPO.....	15
3. AGUA USO INYECTABLE.....	17
3.1. MÉTODOS DE OBTENCION.....	21
3.2. DESTILACION DEL AGUA.....	21
3.3. MÉTODOS DE CONTROL.....	24
4. POLIPROPILENO (MATERIA PRIMA).....	25
4.1. CLASIFICACIÓN DE LOS PLÁSTICOS Y CONTROLES.....	25
4.2. DESCRIPCION.....	27
4.3. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS.....	28
5. CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO.....	29
5.1. CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO.....	30
5.2. CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO.....	33
6. REQUERIMIENTOS DE LAS INSTALACIONES.....	37
6.1. REQUERIMIENTOS (FDA, EEC, GMP, PAM'S).....	36
6.2. CARACTERÍSTICAS:.....	40
6.2.1. PERSONAL	6.2.4. ESTERILIZACION
6.2.2. LOCALES	6.2.5. CALOR HUMEDO
6.2.3. EQUIPO	6.2.6. FILTRACION
7. EQUIPOS USADOS PARA LA PRODUCCION DE AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO.....	47
7.1. DESCRIPCION DEL PROCESO.....	47
7.1.1. ABASTECIMIENTO DE RESINA.....	50
7.1.2. OBTENCION Y LLENADO DEL AGUA DESTILADA.....	51
7.1.3. AMBIENTE DE LLENADO.....	53
7.1.4. CORTE Y REVISIÓN.....	53
7.1.5. ESTERILIZACION.....	53
7.1.6. HERMETICIDAD -REVISIÓN-EMPAQUE.....	54
8. CONCLUSIONES.....	56
10. BIBLIOGRAFIA.....	58

INTRODUCCION

LOS PRODUCTOS INYECTABLES TRADICIONALMENTE SE HAN PRESENTADO ENVASADOS EN MATERIAL DE VIDRIO, TANTO EN VIALES COMO EN AMPOLLETAS, Y OTRO TIPO DE PRESENTACIONES (MIX O VIAL, JERINGAS, ETC.) CUYAS CARACTERÍSTICAS LE DAN CIERTAS VENTAJAS TANTO AL PRODUCTO QUE CONTIENE COMO A LA TECNOLOGÍA DE PRODUCCIÓN; SIN EMBARGO, TAMBIÉN HAN PRESENTADO ALGUNAS DESVENTAJAS NO SOLUCIONADAS DEL TODO HASTA LA FECHA.

LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE MANEJO DE LOS PLÁSTICOS EN CONJUNCIÓN CON LAS TÉCNICAS ASÉPTICAS, HAN HECHO POSIBLE QUE UNA NUEVA FORMA DE PRESENTACIÓN DE LOS INYECTABLES EN ENVASES PLÁSTICOS TENGA CADA VEZ MAS ACEPTACIÓN EN EL MERCADO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

ESTAS NUEVAS TECNOLOGÍAS TIENEN CIERTAS VENTAJAS EN ALGUNOS ASPECTOS, SOBRE LA TRADICIONAL TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN EN AMPOLLETAS Y OTROS CONTENEDORES DE VIDRIO.

ESTE TRABAJO ES MOSTRAR UNA REVISIÓN DE LOS PRINCIPALES ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA PRODUCCIÓN DE AGUA INYECTABLE EN AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO; POR LO TANTO, SE ANALIZARAN LAS CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS DEL PROCESO, LOS REQUERIMIENTOS ACTUALES DE LOS LOCALES USADOS PARA LOS PROCESOS ASÉPTICOS, LOS METODOS DE OBTENCIÓN DE AGUA GRADO INYECTABLE Y SUS ESPECIFICACIONES; Y LOS SISTEMAS DE CONTROL PARA CONSEGUIR QUE LOS REQUERIMIENTOS DE CALIDAD DEL PRODUCTO, SEAN CONSTRUIDOS Y MANTENIDOS EN TODAS LAS ETAPAS DEL PROCESO.

LA TECNOLOGÍA DESCRITA A CONTINUACIÓN, MENCIONA EL SISTEMA FORMADO/LLENADO/SELLADO (BLOW/FILL/SEAL), DONDE EL RECIPIENTE DE

PRODUCCIÓN ES UNA PARTE INTEGRAL DE LA OPERACION DE EMPAQUE, EN LA QUE HAY UNA SECUENCIA ININTERRUMPIDA DE LOS PASOS ASÉPTICOS LLEVADOS A CABO EN AMBIENTES ESTÉRILES.

HISTÓRICAMENTE, MUCHOS DE LOS RETOS TECNOLÓGICOS Y DE COSTO DE LA FABRICACIÓN DE LOS LÍQUIDOS ESTÉRILES, SE UBICAN EN LOS PROCESOS REQUERIDOS PARA PREPARAR LOS RECIPIENTES ESTERILES Y LOS SISTEMAS DE SELLADO.

IRONICAMENTE UNA GRAN PROPORCIÓN DE LOS DIFÍCILES Y COSTOSOS ESFUERZOS, SE HAN DIRIGIDO A LA OBTENCIÓN DE UN RECIPIENTE EN ESTADO DE LIMPIEZA Y ESTERILIDAD QUE EXISTIÓ EN EL MOMENTO DE MOLDEADO O FORMADO DEL MISMO; PERO EL CUAL SE PIERDE POR EL MANEJO, EL PROCESO, EL TRANSPORTE Y EL ALMACENAJE.

EL CONCEPTO DE ESTA RECIENTE TECNOLOGÍA, ES QUE EL FABRICANTE DE PRODUCTOS ESTÉRILES PUEDA MANTENER LA LIMPIEZA Y ESTERILIDAD ORIGINAL, EN UNA COMBINACION DE LA TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN DEL RECIPIENTE CON EL PROCESO DE LLENADO DEL PRODUCTO.

1. GENERALIDADES

LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES, DEBEN ESTAR COMPLETAMENTE LIBRES DE CUALQUIER MICROORGANISMO VIABLE, INCLUYENDO ESPORAS; LA ESTERILIDAD ES ALCANZADA EXCLUYENDO O ELIMINANDO LOS MICROORGANISMOS DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA, Y DESPUÉS ESTA CONDICIÓN TIENE QUE SER PRESERVADA. NO ES POSIBLE DEMOSTRAR, EN EL LABORATORIO, QUE UN LOTE ESTA COMPLETAMENTE ESTÉRIL A MENOS QUE EL 100% DEL LOTE SEA SOMETIDO A LA PRUEBA DE ESTERILIDAD. LA ÚNICA FORMA DE ASEGURAR LA ESTERILIDAD DEL PRODUCTO ES CONSTRUYENDO ESTE ATRIBUTO A TRAVÉS DEL PROCESO DE MANUFACTURA. LA ESTERILIDAD ES UN ATRIBUTO DE CALIDAD QUE NO PUEDE SER MEDIDO EN EL PRODUCTO TERMINADO. EN LOS ÚLTIMOS AÑOS ESTA INCERTIDUMBRE HA LLEVADO A UNA EVOLUCIÓN, EN LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN QUE SE PUEDE RESUMIR DE LA SIGUIENTE MANERA: PERIODO DE INOCENCIA (ANTES DE 1960), PERÍODO DE INCERTIDUMBRE QUE ESTA COMPRENDIDO APROXIMADAMENTE EN LA DÉCADA DE LOS 70'S Y EL PERÍODO DE ESCLARECIMIENTO, PRÁCTICAMENTE INICIADO DESPUÉS DE LA DÉCADA DE LOS 80'S (4).

DURANTE EL PERÍODO DE INOCENCIA LAS PRUEBAS DE ESTERILIDAD SE CONSIDERARON ADECUADAS PARA PROBAR QUE UN PRODUCTO ERA ESTÉRIL, SIN EMBARGO, CUANDO LAS LIMITACIONES DE ESTA PRUEBA SE ENTENDIERON AMPLIAMENTE, SE DEDUJO, QUE SOLA LA PRUEBA EN EL PRODUCTO TERMINADO NO GARANTIZA LA ESTERILIDAD DEL MISMO. DURANTE EL PERÍODO DE DUDA SE HA MANEJADO QUE LA ESTERILIZACIÓN ES UNA PROBABILIDAD Y POR LO TANTO LA ESTERILIDAD TIENE UNA DEFINICIÓN TÉCNICA. ESTE HECHO ES QUIZA EL FACTOR MÁS RELEVANTE QUE CONDUCE A LA IMPORTANCIA ACTUAL DE LA VALIDACIÓN DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LLEVA AL ACTUAL PERÍODO DE ILUMINACIÓN, EN EL QUE LA INDUSTRIA CONTEMPORÁNEA SE APROXIMA A DETERMINAR EMPÍRICAMENTE LA PROBABILIDAD DE UNA UNIDAD NO ESTÉRIL O EL

NIVEL DE SEGURIDAD, CON LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN. LA VALIDACIÓN ESTÁ TAMBIÉN DIRIGIDA A MOSTRAR QUE EL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN ES UN REQUISITO TÉCNICO ESTABLECIDO EN LAS PRÁCTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA (GMP) Y EN LOS ESTÁNDARES INDUSTRIALES. CON BASE EN ESTOS CONCEPTOS, CUALQUIER PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN PRODUCTO ESTÉRIL DEBERÁ DEMOSTRAR DURANTE TODAS SUS ETAPAS QUE SU VALIDACIÓN PUEDE SER DEMOSTRABLE PARA GARANTIZAR UN NIVEL DE SEGURIDAD DE ESTERILIDAD. ASÍ PUES LA TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN DE AGUA INYECTABLE EN AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO A TRAVÉS DE TODOS SUS PROCESOS IRÁ CONSTRUYENDO ESTE ATRIBUTO DE CALIDAD.

LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES SON PRODUCIDAS POR DOS MÉTODOS; POR PROCESO ASÉPTICO O POR ESTERILIZACIÓN TERMINAL. EN EL PRIMER CASO LOS COMPONENTES DEL PRODUCTO, RECIPIENTES, TAPONES Y EL PRODUCTO EN SI MISMO SON ESTERILIZADOS SEPARADAMENTE Y DESPUÉS REUNIDOS Y ENSAMBLADOS EN UN AMBIENTE ASÉPTICO. EN LA ESTERILIZACIÓN TERMINAL LOS COMPONENTES INDIVIDUALES DEL PRODUCTO, NO ESTAN NECESARIAMENTE ESTÉRILES AL PRINCIPIO PERO TIENEN UNA ALTA CALIDAD MICROBIOLÓGICA; ESTO ES, TIENEN UNA BAJA BIOCARGA, SE LLENAN Y SE SELLAN EN UN AMBIENTE DE ALTA CALIDAD PARA SER POSTERIORMENTE ESTERILIZADOS POR UN MÉTODO APROPIADO (4).

LA IMPORTANCIA QUE TIENEN LOS RECIPIENTES EN UN PRODUCTO PARENTERAL VA MUCHO MÁS ALLÁ DE LA DE SER SIMPLES CONTENEDORES DEL MEDICAMENTO HASTA QUE ÉSTE ES UTILIZADO

LOS RECIPIENTES FACILITAN LA DOSIFICACIÓN Y ESTERILIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS Y PERMITEN LA INSPECCIÓN DE SU CONTENIDO, SU MANEJO Y ALMACENAMIENTO, ESTOS OBJETIVOS BÁSICOS ESTAN CLARAMENTE DEFINIDOS EN LAS GMP "EL SISTEMA RECIPIENTE CIERRE DEBE PROVEER PROTECCIÓN ADECUADA CONTRA FACTORES EXTERNOS EN EL ALMACENAJE Y EL USO QUE PUEBAN CAUSAR

DETERIORO O CONTAMINACIÓN DEL MEDICAMENTO" (3). OTRO DE LOS REQUISITOS DEL RECIPIENTE ES QUE NO AFECTE EL PRODUCTO QUE CONTIENE. CON BASE EN ESTE REQUISITO EXISTEN EN LA ACTUALIDAD VARIOS TIPOS DE SISTEMAS USADOS PARA ESTE FIN TALES COMO VIDRIO (AMPOLLETAS, VIALES, BOTELLAS, JERINGAS) Y PLÁSTICO (BOTELLAS, BOLSAS, JERINGAS).

LAS AMPOLLETAS DE VIDRIO SON EL SISTEMA DE ENVASE MÁS ANTIGUO (DESARROLLADO POR STANISLAUS LIMOUSIN AL FINAL DE 1800) PARA CONTENER SOLUCIONES SUJETAS A ESTERILIZACIÓN TERMINAL. LA VENTAJA DE LAS AMPOLLETAS, ESPECIALMENTE CUANDO SON DE VIDRIO TIPO I ES SU RELATIVA NO REACTIVIDAD CON LAS SOLUCIONES QUE CONTIENEN, POR LO QUE HASTA LA FECHA ESTE SISTEMA HA SIDO LA MEJOR ELECCIÓN PARA PRODUCTOS QUE REACCIONAN CON EL HULE Y LAS SUPERFICIE DE LOS PLÁSTICOS, A FIN DE EVITAR PROBLEMAS DE ESTABILIDAD. LOS PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL USO DE LAS AMPOLLETAS DE VIDRIO, ESTRIBAN EN SU DIFICULTAD PARA ABRIRLAS, EN EL POTENCIAL RIESGO DE CONTAMINACIÓN POR PARTICULAS DE VIDRIO, ORIGINADAS POR EL ROMPIMIENTO DEL CUELLO, Y EL RIESGO DE DAÑO AL USUARIO EN EL MOMENTO DE APERTURA. RECIENTEMENTE ÉSTE PROBLEMA SE HA MINIMIZADO, POR EL EMPLEO DE AMPOLLETAS PRECORTADAS Y PRECINTADAS QUE HACEN MENOS RIESGOSA LA APERTURA.

EL SISTEMA DE CONTENEDOR PLÁSTICO FUE INTRODUCIDO PRIMERAMENTE EN LA DECADE DE LOS 50'S PARA PRODUCTOS OFTÁLMICOS, EN 1971 SE INTRODUJO PARA BOLSAS CON SOLUCIONES INTRAVENOSAS Y AL FINAL DE LOS 70'S, LLEGARON A ESTAR DISPONIBLES LAS BOTELLAS DE PLÁSTICO CONTENIENDO SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN. LAS JERINGAS PLÁSTICAS DESECHABLES, CONTENIENDO EL MEDICAMENTO SON DE POCO USO ACTUALMENTE, SIENDO LA DE VIDRIO LA MÁS COMÚN. LA PROTECCIÓN DEL PRODUCTO PARENTERAL DENTRO DE SU SISTEMA RECIPIENTE EMPIEZA POR LA PREPARACIÓN APROPIADA DEL RECIPIENTE PARA RECIBIR EL MEDICAMENTO, ASI LO ESTABLECEN LAS REGULACIONES GMP. "LOS RECIPIENTES DEL MEDICAMENTO DEBEN ESTAR LIMPIOS

Y DONDE ESTÉ INDICADO POR LA NATURALEZA DE LA DROGA DEBEN SER ESTERILIZADOS Y PROCESADOS PARA REMOVER PROPIEDADES PIROGÉNICAS, A FIN DE ASEGURAR QUE ELLOS SON ADECUADOS PARA EL USO AL QUE FUERON DESIGNADOS" (3). CON ÉSTE REQUISITO, LOS PRODUCTOS PARENTERALES PREPARADOS ASÉPTICAMENTE DEBEN ESTAR LIBRES DE BACTERIAS, PIROGENOS Y CONTAMINACIÓN PARTICULADA. POR ELLO, ES ESENCIAL QUE EL RECIPIENTE ESTÉ LIMPIO, ESTÉRIL, LIBRE DE MATERIA PARTICULADA Y LIBRE DE PIROGENOS CUANDO SE LLENA CON EL MEDICAMENTO . ESTE REQUISITO, HACE QUE EL PROCESO DE FABRICACIÓN SEA UNO DE LOS PROCESOS MAS ELABORADOS Y CONTROLADOS, YA QUE SE REQUIERE DE EQUIPO DE LAVADO QUE ASEGURE UNA MÁXIMA REMOCIÓN DE LA MATERIA PARTICULADA PROVENIENTE DEL FABRICANTE, DEL EMPAQUE Y DEL ALMACENAMIENTO; CONCIENTES DE ESTOS PROBLEMAS, EN LA ACTUALIDAD SE HAN DISMINUIDO LOS PROBLEMAS, POR LOS ESFUERZOS CONJUNTOS ENTRE EL PROVEEDOR Y LABORATORIO PRODUCTOR, AL UTILIZAR EMPAQUES QUE NO SEAN UNA FUENTE MUY SEVERA DE CONTAMINACIÓN, Y AL EFECTUAR EL LLENADO EN AMBIENTES LIMPIOS RELATIVAMENTE CONTROLADOS.

AÚN ASI, SE REQUIERE DE UN EFECTIVO SISTEMA DE LAVADO PARA ELIMINAR LA MATERIA PARTICULADA, ESTE EQUIPO A LA VEZ, DEBE SER CUIDADOSAMENTE CONTROLADO PARA QUE NO PUEDA SER TAMBIÉN FUENTE DE CONTAMINACIÓN, EL CONTROL ESTARÁ EN CUIDAR LA CALIDAD DEL AGUA USADA PARA EL LAVADO, LA CANTIDAD DE ENJUAGUES, LA PRESIÓN, EL ESTADO DE LOS FILTROS Y EL ADECUADO FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO, ASÍ COMO EL AMBIENTE DONDE SE PROCESAN ESTOS RECIPIENTES. PARA ALCANZAR ESTE REQUISITO SE HAN DESARROLLADO DESDE LOS EQUIPOS MÁS SIMPLES DE LAVADO HASTA LOS MÁS SOFISTICADOS, DEPENDIENDO EL VOLUMEN DE PRODUCCIÓN DESEADO, AUNADO A LOS CONTROLES Y LOS EQUIPOS, EXISTE UN REQUISITO EN LO REFERENTE AL LAVADO DE LOS RECIPIENTES, ESTABLECIDO EN LAS GMP EL CUAL DICE. "LOS RECIPIENTES EN SU ENJUAGUE FINAL, DEBE SER EFECTUADO CON AGUA DE LA MÁS ALTA CALIDAD, AGUA DEIONIZADA LIBRE DE PIROGENOS O DE SER POSIBLE AGUA GRADO INECTABLE (WFI)". ESTO HACE AÚN MÁS CARO EL PROCESO YA QUE PARA

OBTENER AGUA DE ESTA CALIDAD EN LOS VOLÚMENES REQUERIDOS PARA EL ENJUAGUE FINAL SE DEBE CONTAR CON EQUIPOS LO SUFICIENTEMENTE DIMENSIONADOS PARA CUBRIR ESTA NECESIDAD, ASÍ COMO CON CONTROLES DE SUMINISTRO Y DISTRIBUCIÓN PARA MANTENER EN TODO MOMENTO LA CALIDAD REQUERIDA (1) .

2. TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN

2.1. ENVASES

EL ENVASE Y EL EMPAQUE DE LOS MEDICAMENTOS, REVISTE GRAN IMPORTANCIA PARA QUE EN TODA CIRCUNSTANCIA ESTOS LLEGUEN AL CONSUMIDOR EN LAS MEJORES CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD. ESTAS CONDICIONES SE EXTIENDEN DESDE LUEGO A LOS MATERIALES DE EMPAQUE; POR LO QUE ES IMPORTANTE ANALIZAR SUS CARACTERÍSTICAS.

EL PRIMER REQUISITO PARA CUALQUIER ENVASE ES QUE PROPORCIONE UN ADECUADO NIVEL DE PROTECCIÓN DEL CONTENIDO, PRESERVÁNDOLO DE LOS FACTORES DEL MEDIO AMBIENTE COMO LA LUZ, LA HUMEDAD, EL CALOR, EL OXÍGENO ETC., ASIMISMO, EL ENVASE DEBE MANTENER SU INTEGRIDAD FRENTE AL CONTENIDO YA QUE LO IMPORTANTE ES LA CONSERVACIÓN DEL CONJUNTO ENVASE-CONTENIDO. PARA SELECCIONAR LOS ENVASES SE DEBEN TOMAR EN CONSIDERACIÓN LOS SIGUIENTES PARÁMETROS:

- CAPACIDAD DE CONSERVAR Y PROTEGER
- COSTO
- POSIBILIDAD DE AUTOMATIZACIÓN
- COMODIDAD DE SU EMPLEO
- ESTÉTICA Y PRESENTACIÓN
- FACILIDAD DE MANEJO Y ALMACENAJE

2.1.1 TIPOS DE VIDRIO

VIDRIO. ES TAL VEZ EL MATERIAL MÁS IMPORTANTE PARA LA FABRICACIÓN DE ENVASES DE USO FARMACÉUTICO YA QUE RESPONDE A LAS NECESIDADES DE CONSERVACIÓN DE LOS PRODUCTOS. LA U.S.P. AGRUPA EL VIDRIO PARA USO FARMACÉUTICO EN CUATRO TIPOS, SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS, E INDICA QUE CLASE DE PREPARADOS PUEDEN ENVASARSE EN CADA TIPO.

VIDRIO TIPO I.- ES VIDRIO DE BOROSILICATO Y REPRESENTA EL TIPO IDEAL PARA EL ENVASE DE LAS SOLUCIONES Y POLVOS INYECTABLES, PUEDE UTILIZARSE EN TODO TIPO DE SOLUCIONES (ÁCIDAS, NEUTRAS Y ALCALINAS) A ESTE VIDRIO TAMBIÉN SE LE LLAMA VIDRIO TIPO NEUTRO O DE ALTA RESISTENCIA HIDRÓLITICA Y TIENE ALTA RESISTENCIA A CHOQUES TÉRMICOS.

VIDRIO TIPO II.- ES VIDRIO DE COMPOSICIÓN SÓDICO CÁLCICA QUE SE HA NEUTRALIZADO SUPERFICIALMENTE CON ANHÍDRIDO SULFUROSO, SE USA POR LO GENERAL EN ENVASES DESTINADOS A CONTENER POLVOS, LIOFILIZADOS, SOLUCIONES OLEOSAS Y SOLUCIONES ACUOSAS DE PH MENOR DE 7.

VIDRIO TIPO III.- ESTE VIDRIO DE COMPOSICIÓN SÓDICO CÁLCICA SIN NINGÚN TRATAMIENTO ADICIONAL ES RECOMENDABLE PARA LIOFILIZADOS Y SOLUCIONES OLEOSAS.

VIDRIO TIPO IV.- TAMBIÉN LLAMADO VIDRIO NO PARENTERAL, SE RECOMIENDA PARA PREPARADOS ORALES, POMADAS, COMPRIMIDOS, ETC.

2.1.2 AMPOLLETAS DE VIDRIO

SON RECIPIENTES DE DELGADAS PAREDES DE VIDRIO QUE DESPUÉS DE LLENADOS SE SELLAN POR FUSIÓN DEL VIDRIO CON CALOR. EL CONTENIDO ES EXTRAÍDO DESPUÉS DE LA RUPTURA DEL VIDRIO Y SON DE DÓSIS UNICAS. LA AMPOLLETA ES UNO DE LOS RECIPIENTES UNIVERSALMENTE USADOS PARA CONTENER SOLUCIONES INYECTABLES, Y AUNQUE EN MENOR PROPORCIÓN, PARA SOLUCIONES INGERIBLES. EN GENERAL DEBEN EMPLEARSE PARA CONTENER VOLÚMENES MENORES

2.1.1 TIPOS DE VIDRIO

VIDRIO. ES TAL VEZ EL MATERIAL MÁS IMPORTANTE PARA LA FABRICACIÓN DE ENVASES DE USO FARMACÉUTICO YA QUE RESPONDE A LAS NECESIDADES DE CONSERVACIÓN DE LOS PRODUCTOS. LA U.S.P. AGRUPA EL VIDRIO PARA USO FARMACÉUTICO EN CUATRO TIPOS, SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS, E INDICA QUE CLASE DE PREPARADOS PUEDEN ENVASARSE EN CADA TIPO.

VIDRIO TIPO I. - ES VIDRIO DE BOROSILICATO Y REPRESENTA EL TIPO IDEAL PARA EL ENVASE DE LAS SOLUCIONES Y POLVOS INYECTABLES, PUEDE UTILIZARSE EN TODO TIPO DE SOLUCIONES (ÁCIDAS, NEUTRAS Y ALCALINAS) A ESTE VIDRIO TAMBIÉN SE LE LLAMA VIDRIO TIPO NEUTRO O DE ALTA RESISTENCIA HIDRÓLITICA Y TIENE ALTA RESISTENCIA A CHOQUES TÉRMICOS.

VIDRIO TIPO II. - ES VIDRIO DE COMPOSICIÓN SÓDICO CÁLCICA QUE SE HA NEUTRALIZADO SUPERFICIALMENTE CON ANHÍDRIDO SULFUROSO, SE USA POR LO GENERAL EN ENVASES DESTINADOS A CONTENER POLVOS, LIOFILIZADOS, SOLUCIONES OLEOSAS Y SOLUCIONES ACUOSAS DE PH MENOR DE 7.

VIDRIO TIPO III. - ESTE VIDRIO DE COMPOSICIÓN SÓDICO CÁLCICA SIN NINGÚN TRATAMIENTO ADICIONAL ES RECOMENDABLE PARA LIOFILIZADOS Y SOLUCIONES OLEOSAS.

VIDRIO TIPO IV. - TAMBIÉN LLAMADO VIDRIO NO PARENTERAL, SE RECOMIENDA PARA PREPARADOS ORALES, POMADAS, COMPRIMIDOS, ETC.

2.1.2 AMPOLLETAS DE VIDRIO

SON RECIPIENTES DE DELGADAS PAREDES DE VIDRIO QUE DESPUÉS DE LLENADOS SE SELLAN POR FUSIÓN DEL VIDRIO CON CALOR. EL CONTENIDO ES EXTRAÍDO DESPUÉS DE LA RUPTURA DEL VIDRIO Y SON DE DÓISIS UNICAS. LA AMPOLLETA ES UNO DE LOS RECIPIENTES UNIVERSALMENTE USADOS PARA CONTENER SOLUCIONES INYECTABLES, Y AUNQUE EN MENOR PROPORCIÓN, PARA SOLUCIONES INGERIBLES. EN GENERAL DEBEN EMPLEARSE PARA CONTENER VOLÚMENES MENORES

DE 20 ML; LAS AMPOLLETAS PARA SOLUCIONES INYECTABLES, DEBEN PREPARARSE CON VIDRIO DE BOROSILICATO QUE CUMPLAN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE VIDRIO TIPO I U.S.P. Y DEBEN SOMETERSE A CONTROLES FÍSICOS Y QUÍMICOS TALES COMO:

MEDIDAS.- LA EXACTITUD Y UNIFORMIDAD DE LAS MEDIDAS DE UN LOTE ES INDISPENSABLE PARA SU EFICIENTE UTILIZACIÓN EN MÁQUINAS LLENADORAS DE ALTA VELOCIDAD.

TENSIONES INTERNAS.- ES IMPORTANTE UN CORRECTO DESTENSIONADO YA QUE LAS TENSIONES REMANENTES DE LA FABRICACIÓN, AUMENTAN LA FRAGILIDAD DE LAS AMPOLLETAS.

TRANSMISIÓN DE LA LUZ.- CUANDO LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO EXIJAN PROTEGERLO DE LA LUZ, DEBEN USARSE AMPOLLETAS DE VIDRIO INACTÍNICO (ÁMBAR).

LIMPIEZA.- UN LOTE DE AMPOLLETAS DESTINADAS A LLENADO DE SOLUCIONES INYECTABLES DEBE CUMPLIR ADEMÁS DE LAS ESPECIFICACIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS, UN ACEPTABLE GRADO DE LIMPIEZA QUE REDUNDARA EN BENEFICIOS ECONÓMICOS Y EN CALIDAD DEL PRODUCTO.

RESISTENCIA HIDROLÍTICA.- LA U.S.P. ESTABLECE LA METODOLOGÍA PARA REALIZAR LAS PRUEBAS Y PARA DIFERENCIAR LOS DISTINTOS TIPOS DE VIDRIO. ESTA PRUEBA SE BASA EN EL CONSUMO DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DEL AGUA CUANDO SE PONE EN CONTACTO CON LA SUPERFICIE DE VIDRIO. ESTA PRUEBA SE HACE SOBRE LAS PAREDES DEL VIDRIO Y EN EL VIDRIO MOLIDO.

CLORUROS. ESTA PRUEBA SE REQUIERE ESPECIALMENTE PARA LAS AMPOLLETAS DE USO PARENTERAL Y LA PRESENCIA DE CLORUROS NO DEBERÁ SER MAYOR DE 0.5 PPM.

ARSÉNICO. TAMBIÉN REQUERIDA ESPECIALMENTE PARA SOLUCIONES DE USO PARENTERAL, EL VIDRIO NO DEBERÁ DE TENER MÁS DE 0.1 PPM.

2.2 MATERIALES PLÁSTICOS.

RECIENTEMENTE, COMO EN OTRAS INDUSTRIAS, LA FARMACÉUTICA HA VENIDO ADOPTANDO Y HACIENDO MÁS EXTENSO EL USO DE MATERIALES PLÁSTICOS PARA EL ENVASE DE DIFERENTES TIPOS DE PREPARADOS. LAS CARACTERISTICAS QUE DEBEN REUNIR LOS MATERIALES PLÁSTICOS SON:

A) LA AUSENCIA DE REACCIÓN ANTE LOS PREPARADOS QUE CONTENGAN, ES DECIR, EL CONTACTO YA SEA CORTO O PROLONGADO NO DEBE ENTRAÑAR NINGUNA MODIFICACIÓN O ALTERACIÓN EN LOS PREPARADOS.

B) SE DEBE CONOCER LA NATURALEZA QUÍMICA DE LOS COMPONENTES DEL MATERIAL PLÁSTICO, INCLUYENDO LOS COADYUVANTES. PARA LAS PREPARACIONES INYECTABLES LA ELECCIÓN DEL MATERIAL PLÁSTICO ESTÁ CONDICIONADA POR LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD, TENIENDO EN CUENTA LA NATURALEZA DE LA PREPARACIÓN QUE CONTENDRÁN, ESTOS ENSAYOS SE EFECTUAN UNA VEZ Y PARA SIEMPRE DESPUÉS DE AL MENOS TRES MESES DE ALMACENAJE DEL PRODUCTO; LOS RECIPIENTES DESTINADOS NO PUEDEN SER REUTILIZADOS. EN LOS CASOS DE PREPARACIONES INYECTABLES SÓLO SE RECOMIENDA EN LAS PREPARACIONES ACUOSAS (8).

LOS MATERIALES PLÁSTICOS DEBEN REUNIR UNA SERIE DE CONDICIONES COMO SON LAS ENUMERADAS A CONTINUACIÓN:

1. - PLASTICIDAD CONTRA LA RUPTURA, LOS CHOQUES, Y LA PERFORACIÓN.
2. - ESTABILIDAD FRENTE A LA AGRESIÓN DEL AIRE, AGUA, CORROSIÓN Y MICROORGANISMOS.
3. - TRANSPARENCIA PARA APRECIAR LA LIMPIDEZ DE LAS SOLUCIONES; QUE VARÍA SEGÚN EL ESPESOR Y EL GRADO DE CRISTALINIDAD.

4. - RESISTENCIA AL FRÍO Y AL CALOR PARA ASEGURAR LA CONSERVACIÓN DEL PREPARADO ANTE LAS VARIACIONES DE TEMPERATURA Y LA EVENTUAL NECESIDAD DE ESTÉRILIZACIÓN POR CALOR.
5. - SER IMPERMEABLES E INERTES QUÍMICAMENTE.

EL ENVASE DE MATERIAL PLÁSTICO NO DEBE SER TÓXICO, NI CEDER AL CONTENIDO AGENTES DE SU PROPIA CONSTITUCIÓN, O AGENTES EXTERNOS POR PERMEABILIDAD (8). LA PERMEABILIDAD Y LA ABSORCIÓN PUEDE CAUSAR PÉRDIDA EN PRINCIPIOS ACTIVOS O EXCIPIENTES, MODIFICAR LA EFICACIA O PRODUCIR ALTERACIONES EN EL CONTENIDO.

EL EMPLEO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA QUEDA CONDICIONADA NO SÓLO PARA EL POLÍMERO SINO TAMBIÉN PARA LOS ADITIVOS, TALES COMO: PLASTIFICANTES, ESTABILIZADORES, ANTIOXIDANTES, CATALIZADORES Y PIGMENTOS.

LAS PRINCIPALES EXIGENCIAS PREVIAS A LA UTILIZACIÓN DE UN PLÁSTICO SON RELATIVAMENTE SIMPLES PERO MUY RIGUROSAS; AUSENCIA DE TOXICIDAD E INOCUIDAD RESPECTO AL CONTENIDO.

SE HAN ESTABLECIDO UNA SERIE DE NORMÁS PARA EL EMPLEO DE LOS PLÁSTICOS Y LAS MÁS IMPORTANTES QUIZÁ SEAN LAS DE LA FDA (SECCION 121. SUBCAPITULO 1); SE HAN APLICADO UNA SERIE DE PRUEBAS BIOLÓGICAS Y NO BIOLÓGICAS COMO LA DETERMINACION DE PH, EL ENSAYO DE MATERIA OXIDABLE, DE METALES PESADOS, DE CLORUROS, DE SULFATOS, DE AMONIO, DE ABSORCION UV Y ANÁLISIS CROMATOGRÁFICOS; ÉSTAS Y OTRAS PRUEBAS SE ENCUENTRAN EN LA USP XXIII PARA LOS PLÁSTICOS DESTINADOS A PREPARACIONES PARENTERALES. LAS VENTAJAS QUE PRESENTAN LOS MATERIALES PLÁSTICOS HAN HECHO QUE SU EMPLEO SE GENERALICE HASTA ABARCAR ÁREAS QUE EXIGEN CONDICIONES RIGUROSAS COMO LAS PREPARACIONES INYECTABLES. ESTOS

CASOS EXIGEN PROPIEDADES NO COMUNES DE NEUTRALIDAD, TRANSPARENCIA, AUSENCIA DE TOXICIDAD Y APIROGENICIDAD Y LA CAPACIDAD DE NO CEDER SUSTANCIAS TOXICAS O REACTIVAS AL CONTENIDO.

2.2.1 POLIPROPILENO

ENTRE LOS PLÁSTICOS QUE MÁS SE HAN DIFUNDIDO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA SE ENCUENTRA EL POLIPROPILENO; ES INCOLORO, INODORO, CON UNA DENSIDAD DE 0.9 G/ML QUE LO CONVIERTE EN UNO DE LOS PLÁSTICOS MÁS LIVIANOS. SE PREPARA POR POLIMERIZACION DEL PROPILENO A BAJA PRESIÓN Y CON LA AYUDA DE CATALIZADORES, SUS CADENAS DE FORMA MUY IRREGULAR DAN AL POLÍMERO CARACTERÍSTICAS CASÍ CRISTALINAS, LO QUE EXPLICA SU ELEVADO PUNTO DE FUSIÓN. EL GRADO DE CRISTALINIDAD, EL TAMAÑO Y LA FORMA DE ZONAS CRISTALINAS PUDEN AFECTAR LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y MECÁNICAS DEL MATERIAL. SUS ZONAS CRISTALINAS FORMAN AGREGADOS MAYORES (ESFERULITAS) CUYO CRECIMIENTO ES PRECISO CONTROLAR PUES SI SON DEMASIÁDO GRANDES DEBILITAN ALGUNOS PUNTOS DEL PLÁSTICO PRODUCIENDO GRIETAS O RUPTURÁS. POR CONTENER CARBONO TERCIARIO UNIDO A HIDRÓGENO, LA MOLECULA DE POLIPROPILENO ES FACILMENTE OXIDABLE Y POR ELLO REQUIERE EL AGREGADO DE ANTIOXIDANTES.

ES UN PLÁSTICO RESISTENTE A LOS AGENTES QUÍMICOS MÁS AGRESIVOS Y PUEDE PASARSE VARIAS VECES POR AUTOCLAVE SIN PROBLEMAS; ES IMPERMEABLE AL VAPOR DE AGUA Y ES RESISTENTE AL CALOR, A LA ACETONA Y A LOS ACIDOS CONCENTRADOS

CON ESTAS CARACTERÍSTICAS EL MATERIAL QUE CUMPLE TODOS LOS REQUERIMIENTOS ES EL PROPILENO GRADO MÉDICO.

2.2.2 AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO.

EN ESTE CONTEXTO UTILIZAREMOS EL TÉRMINO GENÉRICO FORMADO-LLENADO-SELLADO (BFS) PARA REFERIRNOS A LA TECNOLOGÍA, LOS PROCEDIMIENTOS Y EL EQUIPO RELACIONADO, EN LOS CUALES LA FORMACION DEL ENVASE, SU LLENADO CON UN MATERIAL LÍQUIDO Y LA SUBSIGUIENTE FORMACIÓN Y APLICACIÓN DE UN SELLO AL ENVASE, TODO ESTO EFECTUADO ASÉPTICAMENTE EN UNA SECUENCIA ININTERRUMPIDA DE OPERACIONES, SIN EXPOSICIÓN A AMBIENTES NO ESTÉRILES DURANTE EL PROCESO. CON ESTE SISTEMA EXISTEN DIFERENTES FORMÁS DE EMPAQUES ESTÉRILES DESARROLLADOS QUE SIRVEN PARA ENVASAR DESDE PEQUEÑOS VOLUMENES HASTA SOLUCIONES DE GRAN VOLUMEN YA SEA PARA USO OFTÁLMICO O PARENTERAL. EN NUESTRO CASO LA ATENCIÓN SE ENFOCA A LAS AMPOLLETAS DE AGUA DESTILADA DE PEQUEÑO VOLUMEN PARA USO INYECTABLE.

2.2.3. DISEÑO DEL EQUIPO

NO HAY UNA REGULACIÓN FORMAL PARA EL DISEÑO DE EQUIPO DE PROCESO ASÉPTICO, SIN EMBARGO HAY PRINCIPIOS BIEN ESTABLECIDOS QUE DEBEN SER OBSERVADOS:

A) FACILIDAD DE LIMPIEZA. - DEBE SER POSIBLE MANTENER EL EQUIPO EN CONDICIONES SANITARIAS, YA SEA POR LIMPIEZA EN EL LUGAR O POR UN DESENSAMBLADO SENCILLO PARA LIMPIARLO MANUALMENTE, CUANDO EL CICLO DE ESTERILIZACIÓN ESTÉ BASADO EN EL EQUIPO LIMPIO.

B) ESTERILIZACIÓN INICIAL. - EL EQUIPO DEBE SER CAPAZ DE SOPORTAR LA TEMPERATURA Y PRESIONES DE LA ESTERILIZACIÓN INICIAL, DEBE ESTAR LIBRE DE HENDIDURAS Y CAVIDADES QUE PUEDAN NO SER TOCADAS POR EL MEDIO DE ESTERILIZACIÓN. LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACIÓN PUEDEN ALCANZAR 300°F CON LA SUBSECUENTE EXPANSIÓN DE LOS METALES. LOS EMPAQUES Y SELLOS DEBEN SOPORTAR LA PRESIÓN Y LAS ALTAS TEMPERATURAS. LA PRESION DE VAPOR A 300°F ES DE 72 PSIG (LIBRAS /PULG CUADRADA) PARA LO CUAL

EL EQUIPO DEBE ESTAR DISEÑADO PARA SOPORTARLO, LAS PARTES EN MOVIMIENTO DEBEN TAMBIÉN ESTAR DISEÑADAS PARA PERMITIR LA ESTERILIZACIÓN.

C) MANTENIMIENTO DE LA ESTÉRILIDAD. - EL EQUIPO DEBE ESTAR CERRADO O SELLADO POSITIVAMENTE PARA MANTENER SU CONDICIÓN ESTÉRIL DURANTE SU OPERACIÓN. LAS ZONAS DEL PRODUCTO DEBEN ESTAR BAJO PRESIÓN POSITIVA PARA IMPEDIR LA CONTAMINACIÓN DEL MEDIO AMBIENTE QUE LE RODEA. DESPUÉS DE LA ESTERILIZACIÓN A 300°F LA TEMPERATURA DE OPERACIÓN PUEDE CAER HASTA 50°F CREANDO UNA SECUENCIA DE EXPANSIONES Y CONTRACCIONES CON CAMBIOS ENTRE LAS PARTES.

D) OPERACIONES EFICIENTES. - EL EQUIPO DEBE OPERAR ECONÓMICA Y EFICIENTEMENTE Y DEBE SER DE FÁCIL MANTENIMIENTO. LOS COSTOS DE OPERACIÓN DEBEN SER ECONÓMICOS INCLUYENDO ENERGÍA, TIEMPO DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DE OTRAS OPERACIONES.

E) LIMPIEZA. - EL DISEÑO DEBE CONSIDERAR LOS EFECTOS CORROSIVOS Y EROSIVOS QUE LOS AGENTES QUÍMICOS Y SANITIZANTES UTILIZADOS PARA LIMPIAR PUEDEN CAUSAR A LOS SELLOS Y EMPAQUES. LAS SUPERFICIES INTERIORES NO DEBEN SER POROSAS PARA QUE NO ENTRAMPEN CONTAMINACIÓN PARTICULADA.

F) SEGURIDAD. - EL DISEÑO DEL EQUIPO DEBE CUMPLIR CON LOS CÓDIGOS DE SEGURIDAD Y CON LAS PRÁCTICAS DE SEGURIDAD, PERO COMO NO HAY CÓDIGOS DE SEGURIDAD ESPECÍFICOS PARA EQUIPOS DE PROCESO ASÉPTICO ESTOS SE PUEDEN ADECUAR A OTROS CÓDIGOS Y A LOS LINEAMIENTOS PARA OTROS PROCESOS.

3. AGUA USO INYECTABLE

GENERALIDADES. -

VARIAS CUALIDADES HACEN QUE EL AGUA OCUPE UNA POSICION CENTRAL EN FARMACIA; ES ABUNDANTE, ESTABLE, BUEN SOLVENTE, ATÓXICA, ES DE CARÁCTER FISIOLÓGICO, FÁCIL DE OBTENER CON UNA PUREZA EXCEPCIONAL Y FÁCIL DE CONTROLAR ANALÍTICAMENTE.

SOLAMENTE CIERTOS TIPOS DE AGUA SE EMPLEAN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. LAS LLAMADAS AGUAS BLANDAS, SON AGUAS CON ESCASO O NULO CONTENIDO EN ALCALINOTERREOS Y FIERRO; SE UTILIZAN TANTO PARA HIGIENE COMO PARA MATERIA PRIMA TRANSFORMABLE EN OTROS TIPOS DE AGUA; POR EL PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN, AL HACERLA PASAR A TRAVÉS DE LECHOS DE RESINAS INTERCAMBIADORAS SE OBTIENE AGUA DEIONIZADA; ÉSTA HALLA SU APLICACIÓN EN EL LAVADO DE VIDRIERIA, MATERIAL DE ENVASADO Y COMO MATERIAL BÁSICO PARA OBTENER AGUA DESTILADA QUE ES LA TÍPICA AGUA DE USO FARMACÉUTICO. LA LLAMADA AGUA USO INYECTABLE (WFI) ES UN AGUA DESTILADA QUE NO SOLO CARECE DE SOLUTOS, SINO QUE SE HALLA CON UNA BIOCARGA MUY BAJA EN TODO SU VOLUMEN Y SIN TRAZAS DE MATERIAL PIROGENICO (2).

LA PUREZA DEL AGUA SE EVALUA DESDE TRES PARÁMETROS:

↳ QUÍMICO (NIVEL DE SOLUTOS Y MATERIAL EN SUSPENSIÓN)

↳ MICROBIOLÓGICO (NIVEL DE MICROORGANISMOS)

↳ BIOLÓGICO (NIVEL DE PIROGENOS)

ASÍ PODEMOS DECIR QUE UN AGUA, ES AGUA PARA INYECTABLES (WFI) CUANDO CUMPLE LOS REQUISITOS DE LAS FARMACOPEAS VIGENTES TANTO DESDE EL PUNTO DE VISTA QUÍMICO, MICROBIOLÓGICO Y DE AUSENCIA DE PIRÓGENOS.

AGUA USO FARMACÉUTICO.- LOS DIFERENTES TIPOS DE AGUA DE INTERÉS PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA SON DESCRITOS Y ESPECIFICADOS POR LA U.S.P. PERO NO POR LA FDA COMO TALES, (SIN EMBARGO ELLOS SON REFERENCIADOS POR LA FDA). DE LOS VARIOS TIPOS DE AGUA ENLISTADAS, EL AGUA PURIFICADA U.S.P. Y EL AGUA PARA INYECTABLES U.S.P. SON LOS ÚNICOS DOS TIPOS DE AGUA QUE PUEDEN SERVIR COMO INGREDIENTE EN LA MANUFACTURA DE FORMAS DOSIFICADAS; ELLO REQUIERE QUE ESTOS DOS TIPOS DE AGUA SE ORIGINEN DE AGUA QUE CUMPLA LOS ESTANDARES PARA AGUA DE USO POTABLE.

LA U.S.P. ENLISTA OTROS CUATRO TIPOS DE AGUA, ESTAS PUEDEN SER CONSIDERADAS DERIVADAS DE AGUA PARA INYECCIÓN; EL AGUA BACTERIOSTÁTICA PARA INYECCIÓN ASÍ COMO EL AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN SON USADAS COMO SOLVENTES PARA LOS SÓLIDOS QUE SON ENVASADOS Y DISTRIBUIDOS EN FORMA SECA POR SU INESTABILIDAD EN SOLUCIÓN. CUANDO LA SOLUCIÓN ES RECONSTITUIDA ES DESTINADA PARA APLICACIONES PARENTERALES, EN ESTE CASO SE USA EL AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN.

EL TIPO DE AGUA BACTERIOSTÁTICA PUEDE SER DISPENSADA EN ENVASES MULTIDOSIS EN VOLÚMENES QUE NO EXCEDAN 30 ML. SIN EMBARGO EL AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN AL NO TENER NINGÚN BACTERIOSTÁTICO, SÓLO SE ENVASA EN CONTENEDORES DE DOSIS INDIVIDUAL EN VOLÚMENES QUE NO EXCEDAN DE UN LITRO. LA U.S.P. TAMBIÉN DESIGNA AGUA ESTÉRIL PARA IRRIGACIÓN Y AGUA ESTÉRIL PARA INHALACIÓN. ESTOS TIPOS DE AGUA FARMACÉUTICA CUMPLEN TODOS LOS ESTANDARES DE AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, EXCEPTO QUE ELLOS PUEDEN SER ENVASADOS EN VOLÚMENES QUE EXCEDAN DE UN LITRO Y DEBEN SER ADECUADAMENTE ETIQUETADOS PARA ESTE PROPOSITO.

AGUA POTABLE. - EL AGUA POTABLE TIENE SU ATENCIÓN COMO AGUA PARA BEBER, NO HAY ESPECIFICACIONES EN CUANTO A SU CONTENIDO MINERAL, SU IMPORTANCIA ES CON RESPECTO A SU PUREZA MICROBIANA, ESTO ES QUE CUMPLA CIERTOS LÍMITES DE ORGANISMOS ESPECIFICOS TALES COMO E. COLI, CUYA PRESENCIA ES INTERPRETADA COMO INDICIO DE CONTENIDO FECAL. EL CFR 40 PARTE 141.14 (1985) ESTABLECE QUE EL AGUA PARA BEBER NO EXCEDA DE 1 A 4 UFC DE COLIFORMES POR 100 ML. DEPENDIENDO DE COMO FUE MUESTREADA; PREVIENDO QUE EL ORIGEN DEL AGUA ESTA FISICAMENTE LIBRE DE CONTAMINACIÓN FECAL. EL AGUA POTABLE NO ES ADECUADA PARA LA PREPARACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS DOSIFICADAS NI ES PERMITIDO SU USO EN LA PREPARACIÓN DE REACTIVOS DE PRUEBA; ÉSTA PUEDE SER SIN EMBARGO EMPLEADA EN LA FABRICACIÓN DE FARMOQUÍMICOS NO ESTÉRILES.

AGUA PURIFICADA. - COMO ESTABLECE LA U.S.P. EL AGUA PURIFICADA Y EL AGUA PARA INYECTABLES DEBEN SER PREPARADAS A PARTIR DE AGUA POTABLE. LA PURIFICACIÓN DEL AGUA POTABLE ES UN PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN, QUE PUEDE SER PREPARADA POR CUALQUIERA DE LOS MÉTODOS USUALES LLAMADOS INTERCAMBIO IÓNICO, ÓSMOSIS INVERSA, DESTILACIÓN O CUALQUIER OTRO MÉTODO APROPIADO. EL MÉTODO MÁS FRECUENTE USADO ES EL INTERCAMBIO IÓNICO, ÉSTE ESPECIFICAMENTE ESTABLECE QUE EL AGUA PURIFICADA NO PUEDE CONTENER SUSTANCIAS EXTRAÑAS O AÑADIDAS, ESTO ES INTERPRETADO GENERALMENTE QUE NO DEBE CONTENER CLORO.

AGUA PARA INYECTABLES (WFI). - ESTA AGUA NO NECESITA SER ESTÉRIL, DEBE SIN EMBARGO ESTAR LIBRE DE PIROGENOS. NO OBSTANTE QUE EL WFI NO NECESITA SER ESTÉRIL, SU CUENTA DE ORGANISMOS, ESPECIFICAMENTE LOS GRAM NEGATIVOS, DEBE SER TAN BAJA, QUE NO DE POSITIVA LA PRUEBA DE PIROGENICIDAD.

AGUA INYECTABLE.- EL AGUA PARA INYECTABLES QUE HA SIDO ESTERILIZADA Y ENVASADA, AUSENTE DE AGENTES ANTIMICROBIANOS U OTRA SUSTANCIA, POSEE UNA CONDUCTIVIDAD DE 1.25 μ S/CM (MICROSIEMENS POR CENTÍMETRO) .

LOS IONES MINERALES Y OTROS LÍMITES DE COMPONENTES SE MUESTRAN EN LA TABLA (I) Y SON IDÉNTICOS A LOS LÍMITES ESTIPULADOS PARA EL AGUA PURIFICADA.

AGUA PARA LAVADO.- EL AGUA POTABLE ES ADECUADA PARA LA LIMPIEZA INICIAL Y EL LAVADO, PREVIENDO QUE SU CONTENIDO MICROBIOLÓGICO PUEDA SER MANTENIDO BAJO CONTROL; OBIVIAMENTE EL USO DE AGUA CALIENTE OFRECE LA MAYOR VENTAJA PARA UNA MEJOR LIMPIEZA.

EL AGUA PURIFICADA USP O EL AGUA PARA INYECTABLES SON ALGUNAS VECES UTILIZADAS PARA TODAS LAS FASES DE LA LIMPIEZA CUANDO SU USO ES BAJO O NO HAY OTRO PRETRATAMIENTO DISPONIBLE. LA PRÁCTICA MÁS COMÚN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ES USAR AGUA ABLANDADA O AGUA DE ÓSMOSIS INVERSA PARA EL PRELAVADO, PARA SOLUCIONES DE LAVADO Y PARA TODOS LOS POST-ENJUAGUES EXCEPTO EL ENJUAGUE FINAL QUE SE HACE CON AGUA PURIFICADA USP PARA PRODUCTOS NO ESTÉRILES Y CON AGUA PARA INYECTABLES, PARA LOS PRODUCTOS ESTÉRILES.

ESTÁNDARES USP XXIII

TIPO	USP PURIFICADA	WFI
CLORUROS. MG/L	2.0	2.0
SÓLIDOS TOTALES, MG/ L	10	10
MICROORGANISMOS, MAX POR 100 ML	100 UFC/ML	>50UFC/100 ML
PH	5.0-7.0	5.0-7.0
SULFATOS. MG/L COMO SO ₄	4.0	4.0
AMONIO, MG/L COMO NH ₃	0.3	0.3
CALCIO, MG/L	4.0	4.0
CO ₂ , MG/L A 25°C	5.0	5.0
METALES PESADOS, MG/L COMO CU	1.0	1.0
SUSTANCIAS OXIDABLES COMO O ₂	0.8	0.8
PIRÓGENOS	--	NO MÁS 0.5 UE/ML

(TABLA No. I)

3.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE AGUA PARA FABRICACIÓN DE INYECTABLES

LOS ÚNICOS PROCESOS CONFIABLES PARA OBTENER AGUA PARA INYECTABLES SON LA DESTILACIÓN Y LA ÓSMOSIS INVERSA, AUXILIADA POR OTRAS OPERACIONES PREVIAS COMO EL FILTRADO, EL INTERCAMBIO IÓNICO Y DESGASIFICACION. EN OCASIONES SE ENCUENTRAN TÉRMINOS COMO AGUA BIDESTILADA O TRIDESTILADA; LA REITERACIÓN DE LA OPERACIÓN NO MEJORA LA CALIDAD DEL PRODUCTO. UN SISTEMA DE DESTILACIÓN CORRECTA DEBE BRINDAR UN AGUA DE CALIDAD IRREPROCHABLE EN UN SOLO CICLO DE OPERACIÓN (2).

EL AGUA DE LAS REDES MUNICIPALES TIENE UNA COMPOSICIÓN GENERALMENTE BASTANTE UNIFORME, DADO QUE LAS NORMAS DE LOS DISTINTOS PAÍSES EN CUANTO A POTABILIDAD, CONTENIDO SALINO ETC., SON PARECIDAS; POR LO TANTO, PODEMOS PARTIR DE ÉSTAS PARA OBTENER POR MEDIO DE LOS MÉTODOS ANTES MENCIONADOS UN AGUA USO INYECTABLE (WFI) DE ALTA CALIDAD.

3.2 DESTILACIÓN DEL AGUA

LA DESTILACIÓN ES UN PROCEDIMIENTO DE PURIFICACIÓN QUE UTILIZA LA EVAPORACIÓN DEL AGUA COMO MEDIO DE SEPARACIÓN DE SUS COMPONENTES NO VOLÁTILES Y LA CONDENSACIÓN DEL AGUA EVAPORADA (VAPOR) PARA AISLARLA DE SUS CONSTITUYENTES MÁS VOLÁTILES.

EL EQUIPO DE DESTILACIÓN EN SU FORMA MÁS SIMPLE LLAMADO DESTILADOR DE UNA ETAPA, CONSISTE DE UN CALENTADOR EN EL QUE EL AGUA ES VAPORIZADA Y UN CONDENSADOR POR MEDIO DEL CUAL EL VAPOR DE AGUA ES CONDENSADO. EL AGUA CAMBIA DE SU FORMA LÍQUIDA A GAS POR EL CALOR SUMINISTRADO A ELLA Y CAMBIA SU FORMA DE GAS A LÍQUIDO POR ENFRIAMIENTO O REMOCIÓN DEL CALOR.

ACARREO DE IMPUREZAS. - LA CALIDAD DEL AGUA DE ALIMENTACIÓN AL DESTILADOR ES IMPORTANTE YA QUE DE OTRA MANERA LOS SÓLIDOS PUEDEN SER ACARREADOS CON EL VAPOR Y LAS ENTIDADES VOLÁTILES PUEDEN SER RETENIDAS EN EL CONDENSADO. PARA DISMINUIR ESTE PROBLEMA SE UTILIZAN RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO ANTES DEL DESTILADOR. LA FDA HA ESTABLECIDO QUE EL AGUA LIBRE DE PIRÓGENOS PUEDE OBTENERSE DE DESTILADORES ALIMENTADOS CON AGUA PURIFICADA EN LA QUE LA CUENTA BACTERIANA ES BAJA . HAY BENEFICIOS ADICIONALES AL USAR AGUA PURIFICADA COMO ALIMENTACIÓN A LOS DESTILADORES YA QUE REDUCE LOS PROBLEMAS DE MANTENIMIENTO AL DISMINUIR LA FORMACIÓN DE INCRUSTACIONES DENTRO DE ELLOS.

EXISTEN VARIOS EQUIPOS DE DESTILACIÓN CUYAS CARACTERÍSTICAS DEPENDEN DE LA ECONOMÍA DE SU FUNCIONAMIENTO Y DE LA CAPACIDAD REQUERIDA. ASÍ TENEMOS EL DESTILADOR DE UNA ETAPA O DE SIMPLE EFECTO CUYA CARACTERÍSTICA ES EL EXCESIVO CONSUMO DE ENERGÍA PARA CALENTAR Y PARA ENFRIAR EL PROCESO. EL DESTILADOR POR COMPRESIÓN DE VAPOR UTILIZA UN PROCESO MÁS EFICIENTE YA QUE LA ENERGÍA MECÁNICA REQUERIDA PARA COMPRIMIR EL VAPOR ES PEQUEÑA Y A SU VEZ EL VAPOR FORMADO ES USADO PARA CALENTAR EL AGUA EN EL EVAPORADOR. EL EFECTO FINAL DE ESTE TIPO DE DESTILADOR ES QUE NO REQUIERE AGUA DE ENFRIAMIENTO. EL CICLODESTILADOR ES UNA VARIANTE DEL SISTEMA DE COMPRESIÓN DE VAPOR, EN EL CUAL EL AGUA USADA CONTINUAMENTE COMO MEDIO DE INTERCAMBIO DE VAPOR EN UN LOOP SEPARADO, AYUDA A CONDENSAR EL VAPOR PRODUCIDO POR LA ABSORCIÓN DEL CALOR. TIENE VARIAS VENTAJAS, YA QUE AL OPERAR A TEMPERATURAS MÁS ALTAS, ES MÁS EFICIENTE EN LA REMOCIÓN DE GASES VOLÁTILES, PUEDE SER USADO PARA PRODUCIR VAPOR LIBRE DE PIRÓGENOS PARA AUTOESTERILIZACIÓN, COMO EL DESTILADO SE OBTIENE A PRESIÓN POR LO QUE NO SE NECESITAN BOMBAS PARA TRANSFERIR EL DESTILADO A TANQUES DE ALMACENAMIENTO Y NO HAY PARTES MECÁNICAS MÓVILES EN CONTACTO CON EL DESTILADO. OTRO DISEÑO ES EL DESTILADOR DE TERMOCOMPRESIÓN EL CUAL UTILIZA EL PRINCIPIO DE VENTURI; PARA CREAR LA COMPRESIÓN Y EL SUBSECUENTE INCREMENTO DE TEMPERATURA EN

EL VAPOR DESTILADO DE AGUA EL EFECTO DE VENTURI CREA UN VACIO PARCIAL A EN EL EVAPORADOR DISMINUYENDO EL PUNTO DE EBULLICIÓN Y FACILITANDO SU EVAPORACIÓN.

EL DESTILADOR DE EFECTOS MULTIPLES ES UNA VARIANTE DEL DE SIMPLE EFECTO APROVECHANDO EL CALOR DEL VAPOR DE AGUA DESTILADA PARA PRECALENTAR EL AGUA EN EL EVAPORADOR. ESTE TIPO DE DESTILADOR HA SIDO EL MÁS POPULAR EN AÑOS RECIENTES PARA LA PRODUCCIÓN DE GRANDES VOLÚMENES DE AGUA Y SEGÚN LAS RECOMENDACIONES DE GMP PARA MANTENER EL AGUA A TEMPERATURAS ARRIBA DE 80°C. ESTOS EQUIPOS DIFERENCIA DE LOS SISTEMAS DE TERMOCOMPRESIÓN, LOS CUALES PRODUCEN AGUA A TEMPERATURA AMBIENTE SON LIBRES DE COMPRESORES MECANICOS, BOMBAS, MOTORES Y EQUIPOS AUXILIARES QUE OCASIONALMENTE CAUSAN GASTOS OPERACIONALES Y DE MANTENIMIENTO.

PARA EL ÉXITO DE LA DESTILACIÓN ES MUY IMPORTANTE LA COMPOSICIÓN DEL AGUA DE ALIMENTACIÓN AL DESTILADOR. ESTA DEBE ESTAR LIBRE DE COMPONENTES TALES COMO CLORUROS Y SULFATOS, LOS QUE CAUSAN CORROSIÓN; DE CLORO Y AMONIO, LOS QUE SE VOLATILIZAN; DE COMPONENTES DE AGUA DURA O SÍLICA YA SEA COLOIDAL O DISUELTA, LOS QUE RESULTARAN EN DEPOSITOS DE INCRUSTACIONES, EN LAS PAREDES DEL EVAPORADOR Y DE SUSTANCIAS ORGANICAS, LAS QUE SE VOLATILIZARAN CON EL AGUA (9).

3.3 MÉTODOS DE CONTROL DE AGUA INYECTABLE (FEUM 6A. Ed.) .-

LOS MÉTODOS DE CONTROL SE DIVIDEN EN:

ENSAYOS FÍSICOS.- CONDUCTIVIDAD, PH, SÓLIDOS TOTALES, MATERIA PARTÍCULADA, HERMETICIDAD, VARIACION DE VOLÚMEN.

ENSAYOS DE PUREZA.- CLORUROS, AMONÍACO,

ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS.- BIOCARGA, ESTERILIDAD, ENDOTOXINAS (LAL), APIROGENICIDAD.

OTROS REQUERIMIENTOS.- IDENTIFICACIÓN, EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO

IDENTIFICACIÓN.- EL MARBETE DEBE INDICAR QUE NO HAN SIDO AGREGADOS AGENTES ANTIMICROBIANOS U OTRAS SUBSTANCIAS, Y QUE NO ES ADECUADA PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVASCULAR A MENOS QUE SE LE HAYA HECHO ISOTÓNICA POR MEDIO DE LA ADICIÓN DEL SOLUTO APROPIADO.

EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO. MANTENER EN RECIPIENTES DE DOSIS ÚNICA QUE HAYAN SIDO FABRICADOS DE VIDRIO TIPO I O II O DE UN MATERIAL PLÁSTICO QUE SATISFAGA LOS REQUERIMIENTOS ESTABLECIDOS PARA ENVASES PLÁSTICOS, LOS ENVASES NO DEBEN TENER UNA CAPACIDAD MAYOR A UN LITRO.

4. - POLIPROPILENO MATERIA PRIMA.

4.1 CLASIFICACIÓN DE LOS PLÁSTICOS Y CONTROLES

SE DEFINEN SEIS CLASES DE PLÁSTICOS (TABLA). ESTA CLASIFICACIÓN ESTÁ BASADA EN LA RESPUESTA A UNA SERIE DE PRUEBAS IN VIVO PARA LAS CUALES LOS EXTRACTOS, MATERIALES Y RUTAS DE ADMINISTRACIÓN ESTÁN ESPECIFICADOS. ESTAS PRUEBAS ESTÁN DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON EL USO FINAL DE LOS ARTÍCULOS PLÁSTICOS. LA SELECCIÓN DE LOS EXTRACTOS ES REPRESENTATIVA DE LOS VEHÍCULOS EN LAS PREPARACIONES CON LAS CUALES LOS PLÁSTICOS ESTÁN EN CONTACTO DIRECTO. LA CLASIFICACIÓN DE LA TABLA I FACILITA LA COMUNICACIÓN ENTRE EL PROVEEDOR, FABRICANTE Y USUARIO DE LOS PLÁSTICOS, RESUMIENDO LAS PRUEBAS A SER EFECTUADAS AL RECIPIENTE PARA INYECTABLES Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, SI EXISTE UNA NECESIDAD DE CLASIFICACIÓN.

CON EXCEPCIÓN DE LA PRUEBA DE IMPLANTACIÓN, LOS PROCEDIMIENTOS ESTÁN BASADOS EN EL USO DE EXTRACTOS QUE, DEPENDIENDO DE LA RESISTENCIA AL CALOR DEL MATERIAL, SON PREPARADOS EN UNA DE TRES TEMPERATURAS ENLISTADAS: 50°C, 70°C, 121°C. POR ELLO LA DESIGNACIÓN DE LA CLASE DE UN PLÁSTICO DEBE ESTAR ACOMPAÑADA DE UNA INDICACIÓN DE LA TEMPERATURA DE EXTRACCIÓN (POR EJEMPLO: IV - 121°C, REPRESENTA UN PLÁSTICO CLASE IV EXTRAÍDO A 121°C, Ó I-50°C REPRESENTA UN PLÁSTICO CLASE I EXTRAÍDO A 50°C).

LOS PLÁSTICOS PUEDEN SER CLASIFICADOS COMO PLÁSTICOS CLASES USP I-VI SÓLO EN BASE AL CRITERIO DE RESPUESTA PRESCRITO EN LA TABLA I.

ESTA CLASIFICACIÓN NO APLICA A LOS PLÁSTICOS QUE ESTÁN DESTINADOS PARA USO COMO RECIPIENTE PARA PRODUCTOS ORALES O TÓXICOS O QUE PUEDEN SER USADOS COMO UNA PARTE INTEGRAL DE UNA FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO,

LA TABLA I NO APLICA A ELASTÓMEROS NATURALES, LOS CUALES DEBEN SER PROBADOS EN INYECCIÓN DE CLORURO DE SODIO Y ACEITES VEGETALES.

CLASIFICACIÓN DE PLÁSTICOS

Clases de Plástico						Pruebas para ser efectuadas			
I	II	III	IV	V	VI	Material de Prueba	Animal	Dosis	Procedimiento
X	X	X	X	X	X	Extraer muestra en Inyección de Cloruro de Sodio	Ratón	50 mL/kg	A (iv)
X	X	X	X	X	X		Conejo	0.2 mL/animal en cada uno de 10 sitios	B
	X	X	X	X	X	Extracto de muestra en 1 en 20 Solución de Alcohol en Inyección de Cloruro de Sodio	Ratón	50 mL/kg	A (iv)
	X	X	X	X	X		Conejo	0.2 mL/animal en cada uno de 10 sitios	B
		X		X	X	Extracto de muestra en Polietilenglicol 400	Ratón	10 g/kg	A (ip)
				X	X		Conejo	0.2 mL/animal en cada uno de 10 sitios	B
			X		X	Implantar tiras de muestra	Conejo	4 tiras/animal	C

^a Pruebas requeridas para cada una de las clases indicadas por "x" en las columnas apropiadas.

^b Leyenda: A(ip)-Prueba de Inyección Sistémica (intraperitoneal); -Prueba de Inyección Sistémica (intravenosa); B- Prueba Intracutánea (intracutánea); C-Prueba de Implantación (implantación intramuscular). (USP 23, Ed. 1995, Pág. 1700).

LAS PRUEBAS DE INYECCIÓN SISTÉMICA E INTRACUTÁNEA ESTÁN DISEÑADAS PARA DETERMINAR LA RESPUESTA BIOLÓGICA SISTÉMICA Y LOCAL RESPECTIVAMENTE DE LOS ANIMALES A LOS PLÁSTICOS Y A OTROS POLÍMEROS POR LA INYECCIÓN DE DOSIS ÚNICA DE LOS EXTRACTOS ESPECÍFICOS PREPARADOS A PARTIR DE LA MUESTRA. LA PRUEBA DE IMPLANTACIÓN ESTÁ DISEÑADA PARA EVALUAR LA REACCIÓN DEL TEJIDO VIVO A LOS PLÁSTICOS Y OTROS POLÍMEROS POR LA IMPLANTACIÓN DE LA MUESTRA EN EL TEJIDO DEL ANIMAL. LA PREPARACIÓN APROPIADA Y LA UBICACIÓN DE LAS MUESTRAS BAJO CONDICIONES ASÉPTICAS SON IMPORTANTES EN LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE IMPLANTE.

ESTAS PRUEBAS ESTÁN DISEÑADAS PARA APLICACIÓN A LOS PLÁSTICOS Y OTROS POLÍMEROS EN LAS CONDICIONES EN LAS CUALES SON UTILIZADOS, SI EL MATERIAL ES EXPUESTO A CUALQUIER TIPO DE LIMPIEZA O ESTERILIZACIÓN ANTES DE SU USO FINAL, ENTONCES LAS PRUEBAS DEBEN SER EFECTUADAS EN UNA MUESTRA PREPARADA A PARTIR DEL EJEMPLAR TRATADO CON EL MISMO PROCESO.

FACTORES TALES COMO LA COMPOSICIÓN DEL MATERIAL, EL PROCESO, LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA, EL MEDIO DE CONTACTO, LOS TINTES, LOS ADHESIVOS, LA ABSORCIÓN, LA ADSORCIÓN, LA PERMEABILIDAD DE LOS PRESERVATIVOS Y LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE PUEDEN TAMBIÉN AFECTAR LA CONVENIENCIA DEL MATERIAL PARA UN USO ESPECÍFICO. LA EVALUACIÓN DE TALES FACTORES DEBE HACERSE POR PRUEBAS ESPECÍFICAS ADICIONALES PARA DICTAMINAR LA CONVENIENCIA DEL MATERIAL PARA EL USO AL QUE ESTÁ DESTINADO.

LOS MÉTODOS PARA REALIZAR ESTAS PRUEBAS ESTÁN DESCRITOS EN LA USP 23, PÁG 1700 - 1702.

4.2 DESCRIPCIÓN.

EL POLIPROPILENO (PP) USADO COMO MATERIA PRIMA PARA EL PROCESO DE BFS ES UNA RESINA COPOLÍMERA GRADO MÉDICO, PRODUCIDA POR REXENE, TIPO 23M2 Y 23M2CS-260 PARA USO PARENTERAL Y OTROS EMPAQUES FARMACÉUTICOS LISTADOS EN EL DRUG MASTER FILE 2517 DE LA FOOD & DRUG ADMINISTRATION DE LOS ESTADOS UNIDOS (U.S. F.D.A.), TIENEN LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:

DESCRIPCIÓN:

CLARIDAD DE ALTO CONTACTO;
FLEXIBILIDAD,
RESISTENCIA AL IMPACTO, A LOS QUÍMICOS, Y A LOS SOLVENTES,
RÍGIDEZ,
DUREZA,
RESISTENCIA AL CALOR,
CUMPLIENDO CON LA CLASIFICACIÓN USP.

4.3 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

PROPIEDADES	VALOR	S.I. UNIDADES	ASTM METODO DE PRUEBA
COEFICIENTE DE FUSIÓN	2	G/10 MIN	D 1238
DENSIDAD	0.90	G/CM ³	D 1505
TENSIÓN RESISTENCIA	29	MPA	D 638
ELONGACIÓN	>100	%	
MODULACIÓN	965	MPA	
MODULACIÓN FLEXIBLE	1000	MPa	D 790
DEFLEXIÓN A LA TEMPERATURA DE PSI	90	°C	D 648
DUREZA ROCKELL		80	D 785

S. I. = SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES

MPA = MILIPASCALES

5. - CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO

GENERALIDADES.

EL ENSAYO DE ESTERILIDAD APLICADO AL PRODUCTO TERMINADO DEBERÁ CONSIDERARSE SÓLO COMO LA ÚLTIMA DE UNA SERIE DE MEDIDAS DE CONTROL MEDIANTE LAS QUE SE GARANTIZA LA ESTERILIDAD.

LAS MUESTRAS QUE SE TOMEN PARA EL ENSAYO DE ESTERILIDAD DEBERÁN SER REPRESENTATIVAS DEL CONJUNTO DEL LOTE, PERO ENTRE ELLAS DEBERÁN INCLUIRSE ESPECIALMENTE LAS TOMADAS DE LAS PARTES DEL LOTE QUE SE CONSIDEREN CON MAYOR RIESGO DE CONTAMINACIÓN, POR EJEMPLO:

- A. EN EL CASO DE PRODUCTOS QUE SE HAYAN LLENADO ASÉPTICAMENTE, LAS MUESTRAS INCLUIRÁN RECIPIENTES LLENADOS AL PRINCIPIO Y AL FINAL DEL LOTE Y DESPUÉS DE CADA INTERRUPTIÓN SIGNIFICATIVA DEL TRABAJO;
- B. EN EL CASO DE PRODUCTOS QUE SE HAYAN SOMETIDO A ESTERILIZACIÓN POR CALOR EN SU ENVASE FINAL, DEBERÁ PROCURARSE TOMAR MUESTRAS PROCEDENTES DE LA PARTE DE LA CARGA QUE SEA POTENCIALMENTE LA MÁS FRÍA.

EN EL CASO DE PRODUCTOS PARENTERALES, DEBERÁ PROCURARSE CONTROLAR EL CONTENIDO DE ENDOTOXINAS DEL AGUA Y DEL PRODUCTO INTERMEDIO O TERMINADO, CON REFERENCIA AL MÉTODO DE LA FARMACOPEA USP Y TRAS LA VALIDACIÓN DE CADA TIPO DE PRODUCTO. EN EL CASO DE SOLUCIONES PARA INFUSIÓN DE GRAN VOLUMEN, ESTE CONTROL DEL AGUA O DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS DEBERÁ REALIZARSE SIEMPRE, ADEMÁS DE TODAS LAS PRUEBAS CON EL PRODUCTO TERMINADO EXIGIDAS EN LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. CUANDO UNA MUESTRA NO PASE LA PRUEBA, DEBERÁ INVESTIGARSE LA CAUSA DEL FALLO Y, EN SU CASO, DEBERÁN TOMARSE LAS MEDIDAS CORRECTIVAS OPORTUNAS (4).

5. - CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO.

GENERALIDADES.

EL ENSAYO DE ESTERILIDAD APLICADO AL PRODUCTO TERMINADO DEBERÁ CONSIDERARSE SÓLO COMO LA ÚLTIMA DE UNA SERIE DE MEDIDAS DE CONTROL MEDIANTE LAS QUE SE GARANTIZA LA ESTERILIDAD.

LAS MUESTRAS QUE SE TOMEN PARA EL ENSAYO DE ESTERILIDAD DEBERÁN SER REPRESENTATIVAS DEL CONJUNTO DEL LOTE, PERO ENTRE ELLAS DEBERÁN INCLUIRSE ESPECIALMENTE LAS TOMADAS DE LAS PARTES DEL LOTE QUE SE CONSIDEREN CON MAYOR RIESGO DE CONTAMINACIÓN, POR EJEMPLO:

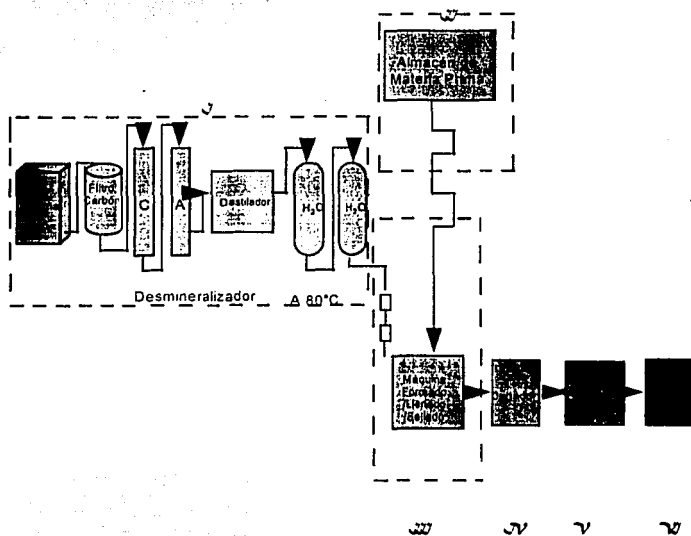
- A. EN EL CASO DE PRODUCTOS QUE SE HAYAN LLENADO ASÉPTICAMENTE, LAS MUESTRAS INCLUIRÁN RECIPIENTES LLENADOS AL PRINCIPIO Y AL FINAL DEL LOTE Y DESPUÉS DE CADA INTERRUPCIÓN SIGNIFICATIVA DEL TRABAJO;
- B. EN EL CASO DE PRODUCTOS QUE SE HAYAN SOMETIDO A ESTERILIZACIÓN POR CALOR EN SU ENVASE FINAL, DEBERÁ PROCURARSE TOMAR MUESTRAS PROCEDENTES DE LA PARTE DE LA CARGA QUE SEA POTENCIALMENTE LA MÁS FRÍA.

EN EL CASO DE PRODUCTOS PARENTERALES, DEBERÁ PROCURARSE CONTROLAR EL CONTENIDO DE ENDOTOXINAS DEL AGUA Y DEL PRODUCTO INTERMEDIO O TERMINADO, CON REFERENCIA AL MÉTODO DE LA FARMACOPEA USP Y TRAS LA VALIDACIÓN DE CADA TIPO DE PRODUCTO. EN EL CASO DE SOLUCIONES PARA INFUSIÓN DE GRAN VOLUMEN, ESTE CONTROL DEL AGUA O DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS DEBERÁ REALIZARSE SIEMPRE, ADEMÁS DE TODAS LAS PRUEBAS CON EL PRODUCTO TERMINADO EXIGIDAS EN LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. CUANDO UNA MUESTRA NO PASE LA PRUEBA, DEBERÁ INVESTIGARSE LA CAUSA DEL FALLO Y, EN SU CASO, DEBERÁN TOMARSE LAS MEDIDAS CORRECTIVAS OPORTUNAS
(4).

5.1 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO.

PARA CONOCER Y ESTABLECER LOS CONTROLES DE CALIDAD DEL PRODUCTO, SE DEBE TOMAR EN CUENTA TODO EL PROCESO PARA LO CUAL EL SIGUIENTE DIAGRAMA INDICA EL FLUJO DE PRODUCCIÓN DESDE LA OBTENCIÓN DEL AGUA PARA INYECTABLES Y DE LOS DIFERENTES PASOS HASTA LA OBTENCIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO. (VER DIAGRAMA I)

CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO



(DIAGRAMA I)

I.- OBTENCIÓN DE AGUA DESTILADA PARA INYECTABLES

EXPLICACIÓN DE ACUERDO AL DIAGRAMA DE PROCESO:

ETAPA	PARÁMETROS A CONTROLAR
DESMINERALIZACIÓN	CONDUCTIVIDAD, PH, CLORO, Y SÓLIDOS TOTALES
DESTILADORES	PH, CONDUCTIVIDAD, PIRÓGENOS (LAL)
FILTRACIÓN ESTÉRIL	PRUEBA DE INTEGRIDAD DE FILTRO GRADO ESTERILIZANTE.

II.- POLIPROPILENO MATERIA PRIMA. SU CONTROL EN EL PROCESO RADICA EN EL CUIDADO QUE SE TENGA PARA EL MANEJO DE LA RESINA, EN ESTE CASO YA QUE SE TIENE UN SISTEMA CERRADO DE ALIMENTACIÓN DIRECTA HASTA LA MÁQUINA LLENADORA, EL CONTROL BÁSICAMENTE SERA DE LA MATERIA PRIMA COMO TAL.

III.- PROCESO DE MOLDEADO Y LLENADO. EN ESTE CASO LOS CONTROLES SE ESTABLECEN EN EL MONITOREO AMBIENTAL DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DEL AREA, CLASE A PARA LA MÁQUINA, Y B PARA LOS ALREDEDORES CONSISTEN EN LA EXPOSICIÓN DE PLACAS CON MEDIO DE CULTIVO Y EN EL MONITOREO PARA CONTEO DE PARTÍCULAS.

LOS CONTROLES EN EL FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO ESTAN DADOS POR LA TEMPERATURA DE FUSIÓN DE LA RESINA, LA TEMPERATURA DE ENFRIAMIENTO DEL ENVASE FORMADO, EL VOLUMEN DE LLENADO DADO POR EL TIEMPO DE APERTURA Y CIERRE DE LAS VALVULAS DOSIFICADORAS. ESTOS CONTROLES SE REALIZAN DE

MANERA PERIÓDICA Y SON REGISTRADOS POR EL MISMO EQUIPO, DE ACUERDO CON UN PROGRAMA ESTABLECIDO.

IV. - CORTADO. EN ESTA ETAPA EL CONTROL ES VISUAL VERIFICANDO QUE EL DISPOSITIVO DE CORTE EFECTÚE LA SEPARACIÓN DE LAS AMPOLLETAS SIN DAÑARLAS Y SIN DEJAR RESIDUOS O REBABAS. ADICIONALMENTE SE EFECTUA LA VERIFICACIÓN Y REGISTRO INDIVIDUAL DE PESO DEL RECIPIENTE LLENO.

V. - ESTERILIZACIÓN. EN ESTA ETAPA LOS CONTROLES EN EL PROCESO ESTAN DADOS POR EL CORRECTO FUNCIONAMIENTO DEL AUTOCLAVE Y EL REGISTRO DEL CICLO DE ESTERILIZACIÓN.

VI. - REVISIÓN Y EMPAQUE. - UNA VEZ CONCLUIDO EL CICLO DE ESTERILIZACIÓN SE REALIZA EN EL PRODUCTO LA PRUEBA DE HERMETICIDAD Y UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE CADA CARGA ES SOMETIDA A LOS CONTROLES DE PRODUCTO TERMINADO.

5.2 CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

EN ESTE CASO SE LE LLAMA PRODUCTO TERMINADO A LA AMPOLLETA LLENA QUE OBTENIDA DESPUÉS DE LA ESTERILIZACIÓN, REVISIÓN Y EMPAQUE ESTA LISTA PARA SER ENVIADA AL CONSUMIDOR.

LOS CONTROLES EFECTUADOS SON:

- 1) . FÍSICOS
- 2) . FÍSICOQUÍMICOS
- 3) . MICROBIOLÓGICOS
- 4) . BIOLÓGICOS

1) . FÍSICOS: SON LOS CONTROLES DE EVALUACIÓN REFERENTE A LA CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS QUE PUDIESEN PRESENTAR LAS AMPOLLETAS DE ACUERDO AL PROCESO, CONFORME AL AQL ESTABLECIDO, ESTOS SON: (VER TABLA II).

REQUISITOS :

CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS	ESPECIFICACION	TIPO DE DEFECTO	AQL	NIVEL S.N III
------------------------------	----------------	--------------------	-----	------------------

IMPRESIÓN :

CLARIDAD DE TEXTOS	LEGIBLE	MENOR	2.5	800/22
LOGOSIMBOLO	LEGIBLE	MENOR	2.5	800/22
NÚMERO DE LOTE	LEGIBLE	MAYOR	0.4	800/8
MEZCLA DE LOTES	NINGUNO	CRITICO	0.0	800/1
FALTA DE NÚMERO DE LOTE	LOTE IMPRESO	CRITICO	0.0	800/3

APARIENCIA

PARTÍCULAS				
EMBEBIDAS	VER MUESTRARIO	MAYOR	0.4	800/8
VOLUMEN ALTO	NO MÁS DE LA MUESTRA	MENOR	2.5	800/22
VOLUMEN BAJO	NO MAYOR DE LA MUESTRA	MAYOR	0.4	800/8
REBABA DEL CORTE		MENOR	2.5	800/22
INTEGRIDAD				
DE AMPOLLETA	NO DEFORMES	MAYOR	0.4	800/8
VACIAS	NO VACIAS	MENOR	2.5	800/22
TURBIDEZ	NINGUNA	CRITICO	0.1	800/0
SUCIAS EXTERIOR	LIMPIAS	MENOR	2.5	800/22
RUPTURA	AL GIRAR LA PARTE SUPERIOR DE LA AMPOLLETA SE DESPRENDE SIN PROBLEMAS			

EMPAQUE FINAL

IDENTIFICACIÓN				
ERRONEA	NINGUNA CAJA	CRITICO	0.0	
ILEGIBLE	NINGUNA CAJA	MENOR	2.5	

TABLA II PLAN DE MUESTREO: NORMAL NIVEL III MILITARY STANDARD 105D TAMAÑO DE MUESTRA 800.

2). FÍSICOQUÍMICOS. SE REFIERE A LOS CONTROLES Y ESPECIFICACIONES TANTO INTERNOS COMO DE LA FEUM 6" ED. (PÁG. 337) Y LA USP 23 (PÁG. 1636).

EMPAQUE Y ALMACENAJE	PRESERVAR EN RECIPIENTES DE DOSIS ÚNICA DE VIDRIO O PLÁSTICO NO MAYORES DE UN LITRO
ETIQUETADO	ETIQUETAR PARA INDICAR QUE NO TIENE ANTIMICROBIANOS U OTRAS SUBSTANCIAS Y QUE NO ES ADECUADA PARA INYECCIÓN INTRAVASCULAR SIN PRIMERO HABER SIDO HECHA ISOTÓNICA POR ADICIÓN DE UN SOLUTO ADECUADO
MATERIA PARTICULADA	CUMPLE LOS REQUERIMIENTOS DEBE ESTAR LIBRE DE PARTÍCULAS VISIBLES.
AMONÍACO	0.6 PPM PARA CONTENEDORES DE MENOS DE 50 ML
CLORUROS	10 MG DE CL (0.5 PPM)
SUSTANCIAS OXIDABLES	CUMPLE LA PRUEBA
SÓLIDOS TOTALES	0.004% PARA VOLÚMENES MENORES DE 30 ML 0.003% PARA VOLÚMENES ENTRE 30 Y 100 ML Y 0.002% PARA VOLÚMENES MAYORES DE 100 ML
SULFATOS	PASA LA PRUEBA
CALCIO	PASA LA PRUEBA
DIOXIDO DE CARBONO	PASA LA PRUEBA
METALES PESADOS	PASA LA PRUEBA
pH	ENTRE 5 Y 7 EN 100 ML
CLARIDAD DE SOLUCIÓN Y COLOR	EL CONTENIDO DE LOS ENVASES DEBE SER TRANSPARENTE E INCOLORO.
HERMETICIDAD	CUMPLE LOS REQUISITOS

TABLA III

3). MICROBIOLÓGICOS. REFERIDA A LA PRUEBA DE ESTERILIDAD EFECTUADA POR LOTE O CARGA DE ESTERILIZACIÓN CONFORME LA FEUM 6" ED. Y CONTROLES INTERNOS

BIOCARGA (ANTES DE ESTERILIZAR)	MÁXIMO 75 UFC/100 ML
ESTERILIDAD	ES ESTÉRIL

4). BIOLÓGICOS. EN ESTE CASO SE EVALUA LA PRUEBA DE PIRÓGENOS POR EL MÉTODO DE LIMULUS MEDIANTE LA CANTIDAD DE ENDOTOXINA PRESENTE DE ACUERDO A LA USP 23 PAG 1694.

ENDOTOXINA BACTERIANA	MAXIMO 0.25 UE/ML
PIRÓGENOS	CUMPLE LA PRUEBA

6.0 REQUERIMIENTOS DE LAS INSTALACIONES. -

6.1 REQUERIMIENTOS (FDA, EEC, GMP, PAM's)

COMO TODO PRODUCTO FARMACÉUTICO QUE REQUIERE CONDICIONES ESPECIALES Y CONTROLADAS PARA SU PRODUCCIÓN; EL AGUA PARA USO INYECTABLE LA CUAL SERVIRA COMO SOLVENTE DE ALGUNOS PRODUCTOS, REQUIERE PARA SU PROCESO DE OBTENCIÓN Y ENVASE DE LOS MISMOS REQUERIMIENTOS QUE PLANTEA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES, ESTOS REQUERIMIENTOS HAN SIDO RECOPIADOS, REVISADOS Y ACORDADOS POR DIVERSOS ORGANISMOS COMO LA FDA, LA EEC, LA SSA.

ESTOS REQUERIMIENTOS ESTÁN CLARAMENTE DEFINIDOS EN LOS DOCUMENTOS BIBLIOGRÁFICOS DEL CFR PARTE 211, EN EL VOLUMEN IV DE LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LA EEC Y EN LAS NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LA SECRETARIA DE SALUD.

NO SE PRETENDE TRANSCRIBIR TODOS ESTOS REQUISITOS SOLO SE DESCRIBIRAN LOS MÁS GENERALES:

1.- LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES DEBE REALIZARSE EN ZONAS LIMPIAS DOTADAS DE AIRE FILTRADO A TRAVÉS DE FILTROS HEPA CON UN ADECUADO GRADO DE EFICIENCIA.

2.- LAS OPERACIONES DE PREPARACIÓN DEL PRODUCTO, LLENADO Y ESTERILIZADO DEBERÁN REALIZARSE EN ZONAS SEPARADAS DENTRO DE LAS ZONAS LIMPIAS.

3.- LAS ZONAS LIMPIAS SE CLASIFICAN SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL AIRE EN LAS ZONAS A B C SEGÚN TABLA ADJUNTA (TABLA IV).

**SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE AIRE
PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.**

GRADO	NÚMERO MÁXIMO PERMITIDO DE PARTÍCULAS POR M ³ DE TAMAÑO IGUAL O SUPERIOR A:		NÚMERO MÁXIMO DE MICROORGANISMOS PERMITIDOS VIABLES POR M ³
	0.5 μ	5 μ	
A CABINA DE AIRE DE FLUJO LAMINAR	3.500	NINGUNA	MENOS DE 1*
B	3,500	NINGUNA	5
C	350,000	2,000	100
D	3,500,000	20,000	500

TABLA IV

NOTAS:

LOS SISTEMAS DE AIRE DE FLUJO LAMINAR DEBEN PRESENTAR UNA VELOCIDAD HOMOGÉNEA DEL AIRE DE 0.3 M/S PARA EL FLUJO VERTICAL Y DE 0.45 M/S PARA EL FLUJO HORIZONTAL ($\pm 20\%$)

CON EL FIN DE ALCANZAR LOS GRADOS B, C, Y D, EL NÚMERO DE RENOVACIONES DEL AIRE DEBE SER SUPERIOR A 20 POR HORA EN UNA SALA CON UNA BUENA DISTRIBUCION DE FLUJO DE AIRE Y CON FILTROS HEPA ADECUADOS.

ESTOS BAJOS VALORES SÓLO SON FIABLES CUANDO SE TOMA UN NÚMERO ELEVADO DE MUESTRAS DE AIRE.

LAS ORIENTACIONES DADAS SOBRE EL NÚMERO MÁXIMO PERMITIDO DE PARTÍCULAS CORRESPONDE APROXIMADAMENTE CON EL US FEDERAL STANDARD 209 C DE LA FORMA SIGUIENTE:

CLASE 100 (GRADOS A Y B)

CLASE 10,000 (GRADO C)

CLASE 100,000 (GRADO D).

SE ACEPTA QUE NO SIEMPRE ES POSIBLE DEMOSTRAR EN EL PUNTO DE LLENADO LA CONFORMIDAD CON LOS NIVELES REQUERIDOS DE PARTÍCULAS DURANTE ESTE PROCESO, DEBIDO A LA GENERACIÓN DE PARTÍCULAS O GOTITAS PROCEDENTES DEL MISMO PRODUCTO. (REF. VOL IV NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS PAG 70 EEC)

4.- LAS OPERACIONES DE FABRICACIÓN SE DIVIDEN EN DOS CATEGORÍAS, LA PRIMERA PARA PRODUCTOS QUE SE ESTERILIZAN AL FINAL DEL PROCESO (UNA VEZ QUE SE HA CERRADO EL ENVASE FINAL) Y LA SEGUNDA ES LA DE LOS PRODUCTOS QUE DEBEN SER MANEJADOS EN CONDICIONES ASÉPTICAS EN ALGUNAS O EN TODAS LAS FASES DE LA PRODUCCIÓN; EL CASO QUE ESTAMOS TRATANDO CORRESPONDE A PRODUCTO CON ESTERILIZACIÓN TERMINAL.

5.- LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES DEBE REALIZARSE EN UN ENTORNO GRADO C CON EL FIN DE OBTENER RECUENTO BAJO DE MICROORGANISMOS Y DE PARTÍCULAS. EL LLENADO DEBE REALIZARSE EN CONDICIONES DE FLUJO LAMINAR.

6.2. CARACTERÍSTICAS

6.2.1. PERSONAL

CON RESPECTO AL PERSONAL, SON NECESARIOS LOS SIGUIENTE REQUISITOS:

TODO EL PERSONAL, INCLUYENDO EL PERSONAL DE LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO, DEBERÁ ESTAR ADECUADAMENTE CAPACITADO EN LAS DISCIPLINAS RELATIVAS A LA CORRECTA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES, EN HIGIENE Y EN ELEMENTOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGÍA.

LA ROPA QUE USE EL PERSONAL DEBE SER DE CALIDAD ADECUADA AL PROCESO Y AL LUGAR DE TRABAJO Y SE USARÁ DE MODO QUE PREVENGA LA CONTAMINACIÓN DEL PRODUCTO, EL TIPO DE ROPA SERÁ DE ACUERDO AL GRADO DE LA ZONA DONDE SE ESTÉ TRABAJANDO; EN NUESTRO CASO LA ROPA CUBRIRÁ EL PELO CON UNA COFIA QUE SE INTRODUCIRÁ AL CUELLO DEL TRAJE, SE UTILIZARÁN GUANTES ESTERILIZADOS DE LATEX SIN POLVO DE TALCO Y SE LLEVARÁ CALZADO ESTERILIZADO O DESINFECTADO; LA PARTE INFERIOR DE LOS PANTALONES SE INTRODUCIRÁ AL CALZADO Y LAS MANGAS EN LOS GUANTES. LA ROPA PROTECTORA NO DEBE LIBERAR PRÁCTICAMENTE NINGUNA FIBRA O PARTÍCULA Y DEBE RETENER LAS PARTÍCULAS PRODUCIDAS POR EL CUERPO.

6.2.2. LOCALES.

EN LAS ZONAS LIMPIAS TODAS LAS SUPERFICIES DEBEN SER LISAS, IMPERMEABLES Y SIN FISURAS, CON EL FIN DE DISMINUIR LA LIBERACIÓN O ACUMULACIÓN DE PARTÍCULAS O MICROORGANISMOS Y PARA PERMITIR LA APLICACIÓN FRECUENTE DE AGENTES DE LIMPIEZA Y DESINFECTANTES, NO DEBE HABER RECOBECOS DIFÍCILES DE LIMPIAR, LOS TECHOS DEBEN QUEDAR SELLADOS PARA EVITAR LA CONTAMINACIÓN PROCEDENTE DEL ESPACIO ENCIMA DE ELLOS. LOS DUCTOS Y TUBERIAS DEBEN ESTAR OCULTAS, SE EVITARÁN DESAGÜES Y LAVABOS DENTRO DE LAS ZONAS O DEBEN TENER DISPOSITIVOS QUE EVITEN LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA Y SE DEBERÁ DISPONER DE VESTIDORES CON ESCLUSAS

QUE PERMITAN EL CAMBIO DE ROPA Y LA ENTRADA HACIA LA ZONA LIMPIA MINIMIZANDO LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA Y POR PARTÍCULAS.

LAS ZONAS LIMPIAS DEBEN ESTAR PROVISTAS DE ENTRADA DE AIRE FILTRADO QUE DEBE BARRER EFICAZMENTE LA ZONA Y CREAR EN TODAS LAS CONDICIONES DE TRABAJO UNA PRESIÓN POSITIVA RESPECTO A TODAS LAS ZONAS ADYACENTES .

SE DEBE DEMOSTRAR QUE EL FLUJO DE AIRE NO PERMITA RIESGO DE CONTAMINACIÓN; EL SISTEMA DE AIRE DEBE CONTAR CON ALARMA QUE DETECTE FALLAS EN EL SUMINISTRO, SE TENDRÁN INDICADORES DE PRESIÓN DIFERENCIAL Y SE REGISTRARÁN LAS PRESIONES PERIÓDICAMENTE .

6.2.3. EQUIPO.-

TODO EL EQUIPO INCLUYENDO LOS SISTEMAS DE ESTERILIZACIÓN, FILTRACIÓN, AIRE Y TRATAMIENTO DE AGUA INCLUSO LOS DESTILADORES DEBEN ESTAR SUJETOS A UN PLAN DE MANTENIMIENTO Y VALIDACIÓN. LAS INSTALACIONES DE TRATAMIENTO DE AGUA DEBEN DISEÑARSE, CONSTRUIRSE Y MANTENERSE DE FORMA QUE SE ASEGURE LA PRODUCCIÓN CONFIABLE DE AGUA DE CALIDAD ADECUADA. EL AGUA DEBERÁ PRODUCIRSE, ALMACENARSE Y DISTRIBUIRSE DE MANERA QUE SE EVITE EL CRECIMIENTO MICROBIANO POR EJEMPLO MEDIANTE CIRCULACIÓN CONSTANTE A UNA TEMPERATURA POR ARRIBA DE 70°C. EN LO REFERENTE A LA DESINFECCIÓN LAS ZONAS DEBEN LIMPIARSE FRECUENTEMENTE Y A FONDO CON BASE EN UN PROGRAMA ESCRITO Y APROBADO POR EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD. EN LA UTILIZACIÓN DE DESINFECTANTES SE USARÁ MÁS DE UN TIPO Y DE MANERA ROTATIVA A FIN DE EVITAR DESARROLLO DE CEPAS RESISTENTES; SE RECOMIENDA LA SANITIZACIÓN DE LAS ZONAS LIMPIAS PARA REDUCIR LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA EN LUGARES POCO ACCESIBLES; LAS ZONAS LIMPIAS DEBERÁN CONTROLARSE, A INTERVALOS ESTABLECIDOS DURANTE LAS OPERACIONES POR MEDIO DE RECuentOS MICROBIANOS.

EL EQUIPO DE TRATAMIENTO DE AGUA Y EL AGUA TRATADA DEBERÁ CONTROLARSE PARA DETECTAR SU CONTAMINACIÓN QUÍMICA Y BIOLÓGICA Y EN SU CASO LAS ENDOTOXINAS (PIRÓGENOS). SE DEBEN CONSERVAR LOS REGISTROS DE LOS RESULTADOS Y DE LAS MEDIDAS ADOPTADAS CUANDO ESTEN FUERA DE PARÁMETROS DE CONTROL. LA CARGA BIOLÓGICA DEL PRODUCTO O DE LAS MATERIAS PRIMAS DEBERÁN CONTROLARSE ANTES DE LA ESTERILIZACIÓN. SE DEBERÁN EVITAR LOS MATERIALES Y ENVASES QUE PUEBAN DESPRENDER FIBRAS.

LOS PRODUCTOS ANTES DE SU ESTERILIZACIÓN DEBEN TENER MÍNIMA O NULA CONTAMINACIÓN MICROBIANA, DEBE FIJARSE UN LÍMITE PARA LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA INMEDIATAMENTE ANTES DE LA ESTERILIZACIÓN, QUE ESTARA EN FUNCIÓN DEL MÉTODO UTILIZADO PARA ESTERILIZAR Y DEL RIESGO DE CONTAMINACIÓN MICROBIANA. TODAS LAS SOLUCIONES ESPECIALMENTE LAS DE GRAN VOLUMEN, DEBEN PASAR A TRAVÉS DE UN FILTRO QUE RETENGA A LOS MICROORGANISMOS DE SER POSIBLE INMEDIATAMENTE ANTES DEL LLENADO.

6.2.4. ESTERILIZACIÓN:

TODOS LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN DEBERÁN VALIDARSE ANTES DE ADOPTAR UNO DE ELLOS, DEBERÁ DEMOSTRARSE SU IDONEIDAD PARA EL PRODUCTO Y SU EFICACIA PARA LOGRAR LAS CONDICIONES DESEADAS DE ESTERILIZACIÓN EN TODAS LAS PARTES DE CUALQUIER TIPO DE CARGA QUE DEBA SOMETERSE A DICHO PROCESO. ESTE TRABAJO DEBERÁ REPETIRSE A INTERVALOS PRECISOS AL MENOS UNA VEZ AL AÑO Y SIEMPRE QUE SE HAYAN HECHO MODIFICACIONES IMPORTANTES EN EL EQUIPO, Y ADEMÁS DEBERÁN CONSERVARSE LOS REGISTROS DE LOS RESULTADOS.

LOS INDICADORES BIOLÓGICOS SE CONSIDERAN SÓLO COMO UN MÉTODO ADICIONAL DE CONTROL DE LA ESTERILIZACIÓN. EN CASO DE QUE SE UTILICEN, DEBERÁN ADOPTARSE PRECAUCIONES ERICTAS PARA EVITAR LA TRANSFERENCIA DE CONTAMINACIÓN MICROBIANA A PARTIR DE LOS MISMOS.

DEBE EXISTIR UN MEDIO CLARO PARA DIFERENCIAR LOS PRODUCTOS QUE NO HAN SIDO ESTERILIZADOS DE AQUELLOS QUE SI LO HAN SIDO. CADA CANASTA, BANDEJA O RECIPIENTE DE PRODUCTOS O COMPONENTES DEBERÁ ESTAR ROTULADO CLARAMENTE CON EL NOMBRE DEL MATERIAL, SU NÚMERO DE LOTE Y UNA INDICACIÓN DE SI HA SIDO O NO ESTERILIZADO. PUEDEN UTILIZARSE INDICADORES COMO CINTA DE AUTOCLAVE EN SU CASO, PARA INDICAR SI UN LOTE (O SUBLOTE) HA PASADO O NO POR UN PROCESO DE ESTERILIZACIÓN, PERO ESTOS INDICADORES NO ASEGURAN QUE EL LOTE SEA ESTÉRIL EN REALIDAD.

CADA CICLO DE ESTERILIZACIÓN POR CALOR DEBERÁ REGISTRARSE EN UN GRÁFICO DE TEMPERATURA/TIEMPO CON UNA ESCALA SUFICIENTEMENTE AMPLIA O MEDIANTE OTRO EQUIPO ADECUADO CON LA PRECISIÓN Y EXACTITUD NECESARIAS. LA TEMPERATURA SE REGISTRARÁ MEDIANTE UNA SONDA EN LA PARTE MÁS FRÍA DE LA CARGA O DE LA CÁMARA CARGADA, PUNTO QUE HABRÁ SIDO DETERMINADO DURANTE LA VALIDACIÓN, Y PREFERENTEMENTE SE COMPROBARÁ CON UNA SEGUNDA SONDA INDEPENDIENTE DE TEMPERATURA, SITUADA EN EL MISMO LUGAR. LA GRÁFICA, O UNA FOTOCOPIA DE LA MISMA, DEBERÁ FORMAR PARTE DEL PROTOCOLO

DEL LOTE. TAMBIÉN PUEDEN UTILIZARSE INDICADORES QUÍMICOS O BIOLÓGICOS, PERO ÉSTOS NO DEBEN SUSTITUIR A LOS CONTROLES FÍSICOS.

DEBE DEJARSE TIEMPO SUFICIENTE PARA QUE TODA LA CARGA ALCANCE LA TEMPERATURA NECESARIA ANTES DE INICIAR EL COMPUTO DEL TIEMPO DE ESTERILIZACIÓN. DICHO TIEMPO TIENE QUE DETERMINARSE PARA CADA TIPO DE CARGA QUE SE VAYA A TRATAR.

DESPUÉS DE LA FASE DE ALTA TEMPERATURA EN UN CICLO DE ESTERILIZACIÓN POR CALOR, DEBEN TOMARSE PRECAUCIONES PARA EVITAR LA CONTAMINACIÓN DURANTE EL ENFRIAMIENTO DE UNA CARGA ESTERILIZADA. CUALQUIER LÍQUIDO O GAS DE REFRIGERACIÓN EN CONTACTO CON EL PRODUCTO DEBERÁ SER ESTÉRIL, SALVO QUE PUEDA DEMOSTRARSE QUE NO EXISTE NINGÚN ENVASE CON FUGAS .

6.2.5. CALOR HÚMEDO

EL PROCESO SE CONTROLARÁ MEDIANTE TEMPERATURA Y PRESIÓN. EL REGISTRADOR DE TEMPERATURA SERÁ INDEPENDIENTE DEL CONTROLADOR Y DEBERÁ HABER UN INDICADOR INDEPENDIENTE DE TEMPERATURA, CUYA LECTURA SE CONTRASTARÁ DE FORMA RUTINARIA CON EL REGISTRO GRÁFICO DURANTE EL PERIÓDO DE ESTERILIZACIÓN. EN EL CASO DE EQUIPOS DE ESTERILIZACIÓN QUE CUENTEN CON UN DREN EN LA PARTE INFERIOR DE LA CÁMARA, TAMBIÉN PUEDE SER NECESARIO REGISTRAR LA TEMPERATURA EN ESTA POSICIÓN A LO LARGO DE TODO EL PERIÓDO DE ESTERILIZACIÓN. DEBERÁ COMPROBARSE PERIÓDICAMENTE LA INEXISTENCIA DE FUGAS EN LA CÁMARA CUANDO FORME PARTE DEL CICLO UNA ETAPA DE VACÍO.

LOS ARTÍCULOS QUE SE VAYAN A ESTERILIZAR, QUE NO ESTÉN EN ENVASES CERRADOS, DEBERÁN ENVOLVERSE EN MATERIAL QUE PERMITA LA ELIMINACIÓN DEL AIRE Y LA PENETRACIÓN DEL VAPOR PERO QUE IMPIDA LA RECONTAMINACIÓN TRAS LA ESTERILIZACIÓN. TODAS LAS PARTES DE LA CARGA DEBERÁN ESTAR EN

CONTACTO CON AGUA O VAPOR SATURADO A LA TEMPERATURA NECESARIA DURANTE EL TIEMPO NECESARIO.

DEBERÁ GARANTIZARSE QUE EL VAPOR UTILIZADO PARA LA ESTERILIZACIÓN TENGA LA CALIDAD NECESARIA Y QUE NO CONTenga ADITIVOS EN UN GRADO QUE PUDIERA PROVOCAR LA CONTAMINACIÓN DEL PRODUCTO O DEL EQUIPO.

6.2.6. FILTRACIÓN

FILTRACIÓN DE SOLUCIONES FARMACÉUTICAS QUE NO PUEDEN ESTERILIZARSE EN SU ENVASE FINAL

LA FILTRACIÓN POR SI SOLA, NO SE CONSIDERA SUFICIENTE CUANDO PUEDE REALIZARSE LA ESTERILIZACIÓN EN EL RECIPIENTE FINAL. RESPECTO A LOS MÉTODOS ACTUALES APLICABLES, DEBE PREFERIRSE LA ESTERILIZACIÓN POR VAPOR. SI EL PRODUCTO NO SE PUEDE ESTERILIZAR EN SU RECIPIENTE FINAL, LOS LÍQUIDOS O SOLUCIONES PUEDEN FILTRARSE A TRAVÉS DE UN FILTRO GRADO ESTERILIZANTE, PASANDO EL PRODUCTO A UN RECIPIENTE PREVIAMENTE ESTERILIZADO. ESTOS FILTROS PUEDEN ELIMINAR LAS BACTERIAS Y HONGOS, PERO NO TODOS LOS VIRUS O MICOPLASMAS. DEBERÁ PROCURARSE COMPLEMENTAR EL PROCESO DE FILTRACIÓN CON ALGUNA FORMA DE TRATAMIENTO POR CALOR.

DEBIDO A LOS POTENCIALES RIESGOS ADICIONALES DEL MÉTODO DE FILTRACIÓN EN RELACIÓN CON OTROS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN, PUEDE SER RECOMENDABLE REALIZAR UNA SEGUNDA FILTRACIÓN POR MEDIO DE OTRO FILTRO ESTERILIZANTE QUE RETENGA A LOS MICROORGANISMOS, INMEDIATAMENTE ANTES DEL LLENADO. LA FILTRACIÓN ESTÉRIL FINAL DEBE REALIZARSE LO MÁS CERCA POSIBLE DEL PUNTO DE LLENADO.

NO SE UTILIZARAN FILTROS QUE LIBEREN FIBRAS.

SERÁ NECESARIO PROBAR LA INTEGRIDAD DEL FILTRO POR UN MÉTODO ADECUADO, COMO LA PRUEBA DE PUNTO DE BURBUJA, INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE CADA UTILIZACIÓN (TAMBIÉN PUEDE SER ÚTIL COMPROBAR EL FILTRO DE ESTA FORMA ANTES DE SU UTILIZACIÓN). EL TIEMPO EMPLEADO EN FILTRAR UN VOLUMEN CONOCIDO DE SOLUCIÓN A GRANEL Y LA DIFERENCIA DE PRESIÓN QUE DEBE APLICARSE EN EL FILTRO, DEBERÁN DETERMINARSE DURANTE LA VALIDACIÓN Y SERÁ NECESARIO REGISTRAR E INVESTIGAR CUALQUIER CAMBIO IMPORTANTE EN ESTAS CONDICIONES. LOS RESULTADOS DE ESTOS CONTROLES QUEDARÁN REGISTRADOS EN EL PROTOCOLO DEL LOTE.

NO DEBERÁ UTILIZARSE EL MISMO FILTRO MÁS DE UNA VEZ DURANTE LA MISMA JORNADA DE TRABAJO, SALVO PREVIA VALIDACIÓN DE DICHO USO.

EL FILTRO NO DEBERÁ AFECTAR AL PRODUCTO, RETENIENDO INGREDIENTES DE ÉSTE, NI AÑADIENDO SUBSTANCIAS.

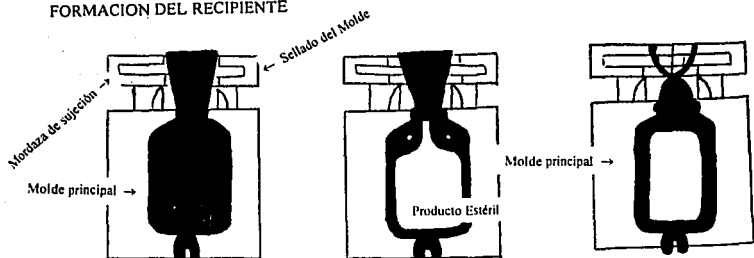
EN EL CASO DE LA PRODUCCIÓN DE AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO, QUE EN ESTE CASO NOS OCUPA, LA PRODUCCIÓN SE LLEVA A CABO EN UN AREA CLASE B, EN AMBIENTE CLASE A PARA EL SITIO DE LLENADO Y SIGUIENDO LAS RECOMENDACIONES DE LAS CGMP CON RESPECTO A LOCALES, PERSONAL, EQUIPOS, PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN Y POR CALOR HUMEDO.

7.- EQUIPOS USADOS PARA LA PRODUCCION DE AMPOLLETAS DE POLIPROPILENO

7.1 DESCRIPCION DEL PROCESO:

EL PROCESO PARA OBTENER COMO PRODUCTO TERMINADO EL ENVASE DE POLIPROPILENO CONTENIENDO EL AGUA INYECTABLE, ES UN PROCESO CONTINUO EN EL QUE SE ABASTECEN AL MISMO TIEMPO LAS MATERIAS PRIMAS QUE SON LA RESINA DE POLIPROPILENO Y EL AGUA DESTILADA. PARA FACILITAR LA DESCRIPCIÓN SE MENCIONARÁ POR ETAPAS. (VER DIAGRAMA DE PROCESO)

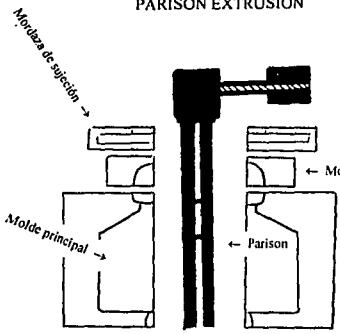
FORMACION DEL RECIPIENTE



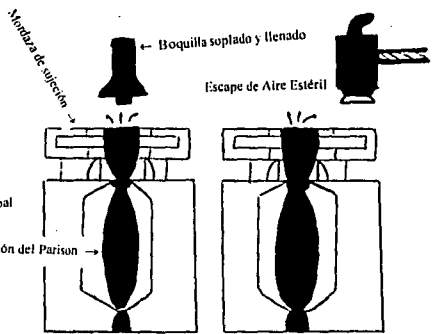
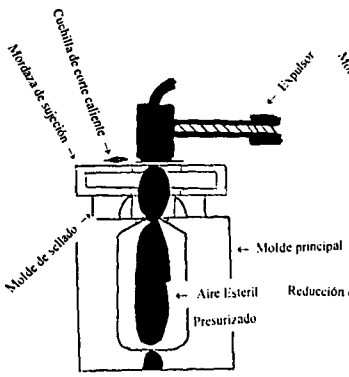
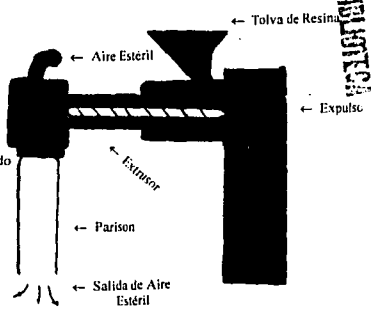
ESTA TESTA NO PODE
SER DE LA BIOLÓGICA

DIAGRAMA DEL PROCESO (BFS)
FORMADO/LLENADO/SELLADO

PARISON EXTRUSION



PARISON EXTRUSION



Transporte 0.3 - 0.6 seg.

7.1.1.- ABASTECIMIENTO DE RESINA Y FORMACION DEL RECIPIENTE.

EL EMPAQUE DE LA MATERIA PRIMA (PP) QUE SE RECIBE DEL PROVEEDOR EN FORMA GRANULAR EN BOLSAS DE POLIETILENO DENTRO DE UNA CAJA DE CARTÓN, ES ABIERTO EN EL ÁREA DE ALMACÉN, EN LA BOLSA SE INTRODUCE UN TUBO DE SUCCIÓN QUE REALIZARÁ MEDIANTE LA BOMBA DE VACÍO EL TRANSPORTE POR TUBERIA FLEXIBLE DIRECTAMENTE A LA TOLVA DE ALIMENTACIÓN DE LA MÁQUINA MOLDEADORA, QUE SE UBICA DENTRO DE UN ÁREA LIMPIA CLASE 100. TODA ESTA OPERACIÓN SE EFECTUA EN UN SISTEMA CERRADO. DE LA TOLVA, LA RESINA DE POLIPROPILENO QUE HASTA EL MOMENTO ESTA EN FORMA GRANULAR, SE FUNDE A 220°C PARA, EN ESTADO LÍQUIDO FORMAR MEDIANTE EXTRUSION (VER FIGURA) UN TUBO HUECO PLÁSTICO MOLDEABLE O "PARISON" (A), LAS DOS MITADES DEL MOLDE CIERRAN ALREDEDOR DEL PARISON Y SELLAN LA BASE; SIMULTÁNEAMENTE, LA PARTE SUPERIOR DEL PARISON ES CORTADA POR UNAS CUCHILLAS DE CORTE. UNA UNIDAD DE MANDRIL QUE COMPRIME DOS TUBOS CONCÉNTRICOS ES AUTOMÁTICAMENTE INSERTADA EN EL CUELLO PARCIALMENTE FORMADO DEL CONTENEDOR.

EL TUBO EXTERIOR DEL MANDRIL LIBERA AIRE FILTRADO ESTÉRIL, BAJO PRESIÓN, PARA FORMAR EL CONTENEDOR DE LA FORMA DEL MOLDE. EL TUBO INTERIOR ENTONCES LLENA UN RECIPIENTE CON EL VOLUMEN CUIDADOSAMENTE MEDIDO DEL LÍQUIDO O SOLUCIÓN (AGUA DESTILADA), DESPLAZANDO LA PRESIÓN DE AIRE (B), AMBOS, EL AIRE A PRESIÓN Y LA SOLUCIÓN, SON FILTRADOS A TRAVÉS DE FILTROS DE RETENCIÓN DE MICROORGANISMOS INMEDIATAMENTE ANTES DE ENTRAR EN EL RECIPIENTE FORMADO.

CUANDO EL VOLUMEN DE LÍQUIDO SE COMPLETA, LA UNIDAD DE MANDRIL ES AUTOMÁTICAMENTE SE ELEVA Y LA CABEZA SE CIERRA PARA SELLAR EL RECIPIENTE COMPLETAMENTE (C). EL MOLDE ENTONCES ABRE, LIBERANDO EL RECIPIENTE FORMADO, LLENADO Y SELLADO TODO EN UN CICLO CONTINUO COMPLETO (D) QUE TOMA APROXIMADAMENTE DE 10 A 15 SEGÚNDOS, DEPENDIENDO DEL VOLUMEN LLENADO, MIENTRAS UN NUEVO "PARISON" ES EXTRUIDO Y EL CICLO SE REPITE.

EL CICLO ENTERO, SE LLEVA A CABO AUTOMÁTICAMENTE BAJO AMBIENTE DE AIRE ESTÉRIL PROPIO DE LA MÁQUINA. LOS MOLDES SON GRABADOS DE TAL FORMA QUE LA MARCA EN EL EXTERIOR DEL RECIPIENTE QUEDA CON EL NÚMERO DE LOTE, LA FECHA DE CADUCIDAD Y CUALQUIER OTRO DATO DE REFERENCIA.

7.1.2.- OBTENCIÓN Y LLENADO DEL AGUA DESTILADA.

EN ESTE CASO, LA SEGUNDA PRINCIPAL MATERIA PRIMA ES EL AGUA DESTILADA, QUE SE OBTIENE SIGUIENDO TODAS LAS RECOMENDACIONES A FIN DE GARANTIZAR QUE CUBRA LOS REQUISITOS DE AGUA PARA INYECTABLES (WFI).

EL AGUA ES OBTENIDA DE LA RED MUNICIPAL Y ALMACENADA EN UNA CISTERNA DE LA CUAL SE DISTRIBUYE A SERVICIOS Y AL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA EL CUAL CONSTA DE:

A) CLORACIÓN.- UNA CANTIDAD MEDIDA DE CLORO ES SUMINISTRADA A LA CISTERNA EN UNA CONCENTRACIÓN DE 0.9 PPM. (0.5 A 1.0 PPM)

B) FILTRACIÓN A TRAVÉS DE CARBÓN ACTIVADO.- EL AGUA DE LA CISTERNA PASA AL FILTRO DE CARBÓN ACTIVADO A FIN DE ELIMINAR EL CLORO LIBRE DEL PROCESO PREVIO.

C) DEIONIZACIÓN O DESMINERALIZACIÓN.- EN ESTE PASO, EL AGUA CIRCULA A TRAVÉS DE DOS COLUMNAS DE RESINA, ANIÓNICA Y CATIONICA, A FIN DE ELIMINAR LOS IONES (ANIONES Y CATIONES); AQUÍ EL AGUA OBTENIDA, DEBE REUNIR LAS ESPECIFICACIONES DE LA TABLA (1). EL OBJETIVO DE OBTENER AGUA DESMINERALIZADA PARA ALIMENTAR LAS COLUMNAS DE DESTILACIÓN ES EVITAR INCRUSTACIONES Y CON ELLO ASEGURAR UNA OPERACIÓN MÁS EFICIENTE DEL EQUIPO Y UNA CALIDAD CONSISTENTE DEL AGUA DESTILADA.

D) DESTILACIÓN. - EL AGUA OBTENIDA DEL PASO PREVIO DE DEIONIZACIÓN, PASA AL EQUIPO DE DESTILACIÓN, EN ESTE CASO (MULLER PYROPURE) DE EFECTO MÚLTIPLE INSTRUMENTADO, EN EL CUAL, EL AGUA ES EVAPORADA EN LAS COLUMNAS QUE SON CALENTADAS POR VAPOR Y SE CONDENSA POSTERIORMENTE PARA SER COLECTADA MOMENTÁNEAMENTE EN UN TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 316 Y MANTENIDA A 80°C, EN ESTE CASO, LA INSTRUMENTACIÓN CONTROLA LA CONDUCTIVIDAD Y EL PH DEL AGUA OBTENIDA. ESTA MISMA AGUA ALIMENTA UN GENERADOR DE VAPOR LIMPIO PURO, QUE PRODUCE VAPOR LIMPIO QUE SE USA PARA ESTERILIZAR LAS TUBERIAS QUE CONDUCE EL AGUA PARA INYECCIÓN Y TAMBIÉN PARA PRODUCIR, MEDIANTE CONDENSACIÓN EL AGUA GRADO INYECTABLE CON QUE SE LLENAN LAS AMPOLLETAS, PREVIA ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN A TRAVÉS DE FILTROS 0.22 UM. ESTA AGUA GRADO INYECTABLE SE COLECTA EN UN TANQUE DE ACERO INOXIDABLE PARA SER BOMBEADA POSTERIORMENTE A OTRO TANQUE DE PROCESO EN DONDE SE COLECTA LA CANTIDAD NECESARIA PARA EL LLENADO DEL LOTE DE AMPOLLETAS. EL TIEMPO DE PERMANENCIA DEL AGUA EN EL TANQUE ES MENOR DE 24 HRS. Y SE MANTIENE A 80°C. TODOS LOS EQUIPOS ANTES MENCIONADOS CUENTAN CON FILTROS DE VENTEO DE 0.22 UM NOMINALES DE TAMAÑO DE PORO. EL AGUA ES FILTRADA CON FILTROS GRADO ESTERILIZANTE EN CADA UNO DE LOS TANQUES. DEL ULTIMO TANQUE, EL AGUA GRADO INYECTABLE, MEDIANTE BOMBA Y TUBERIA DE ACERO INOXIDABLE ES ENVIADA A LA MÁQUINA LLENADORA (BFS) Y PREVIAMENTE AL LLENADO EN LOS CONTENEDORES, ES FILTRADA, PASADA A TRAVÉS DE DOS CARTUCHOS DE 10 PULGADAS CON FILTRO DE CELULOSA DE GRADO ESTERILIZANTE ACOPLADOS EN LINEA, A LOS CUALES SE LES EFECTUA LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE MEMBRANA CON UN EQUIPO PALLTRONIC AUTOMÁTICO QUE REGISTRA LA PRESIÓN QUE SOPORTA LA MEMBRANA DE ACUERDO AL TIPO DE MEMBRANA Y AL LÍQUIDO A FILTRAR (AGUA). EL SISTEMA DE TRANSPORTE, LA ALIMENTACIÓN Y DOSIFICADO ES ESTERILIZADO POR MEDIO DE VAPOR LIMPIO.

7.1.3.- AMBIENTE DE LLENADO.

EL MEDIO AMBIENTE DONDE ESTA UBICADA LA MÁQUINA (BFS) ES UN AMBIENTE LIMPIO CLASE 100 Y EL SITIO DE LLENADO ES UN AMBIENTE CLASE 10 FLUJO LAMINAR PROPIO DE LA MÁQUINA.

LA INTERVENCIÓN HUMANA ES CASÍ NULA DEBIDO A QUE UNA VEZ AJUSTADOS LOS MOLDES Y SALVO ALGÚN JUSTE NO PLANEADO, NO REQUIERE INTERVENCIONES DEL HOMBRE.

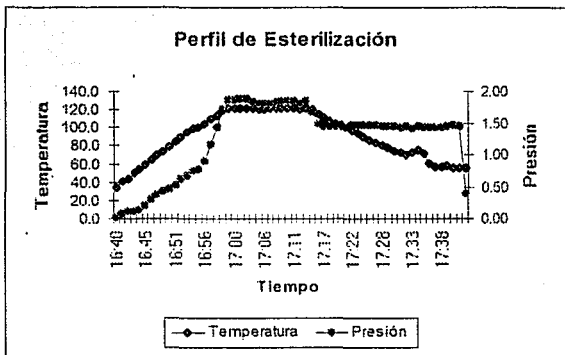
EL AJUSTE DE VOLUMEN ES EFECTUADO MEDIANTE UN SISTEMA CONTROLADOR DE TIEMPO DE APERTURA DE VÁLVULAS EN LOS INYECTORES DEL LÍQUIDO, DE TAL FORMA QUE LAS VARIACIONES NO SON SIGNIFICATIVAS.

7.1.4.- CORTE Y REVISIÓN .

LAS AMPOLLETAS AL SALIR DE LA MÁQUINA EN GRUPOS DE SEIS UNIDADES PRECORTADAS, SON SEPARADAS UNITARIAMENTE Y REVISADAS VISUALMENTE PARA QUE EN ESTE PASO, LA AMPOLLETA QUE PRESENTE ALGÚN DEFECTO VISIBLE SEA ELIMINADA.

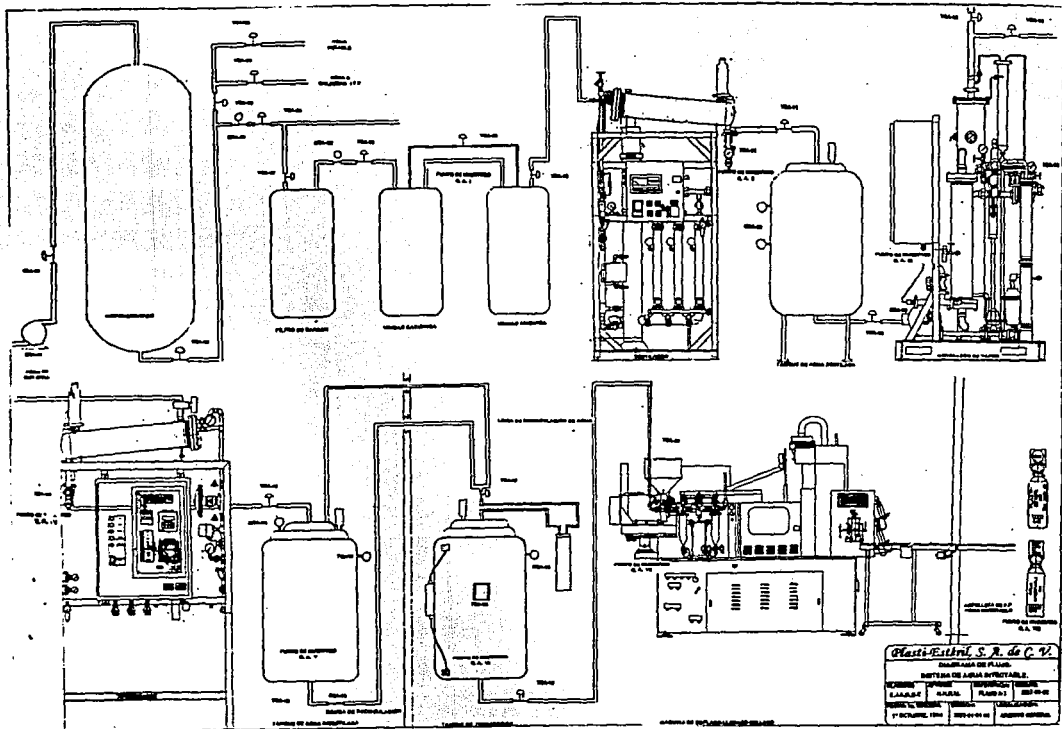
7.1.5.-ESTERILIZACIÓN.

EL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN, ES EFECTUADO CON VAPOR A PRESIÓN EN AUTOCLAVE A 121°C PARA ALCANZAR UN Fo MÍNIMO = 15. LAS AMPOLLETAS SE ACOMODAN VERTICALMENTE EN CANASTILLAS PERFORADAS DE ACERO INOXIDABLE E INTRODUCIDA LA CARGA EN EL AUTOCLAVE, PREVIA COLOCACIÓN DE TERMOPARES. EL CICLO DE ESTERILIZACIÓN PREVIAMENTE VALIDADO PARA ESAS CONDICIONES ES: VACÍO, PRECALENTAMIENTO DE TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 100°C, CALENTAMIENTO DE 100°C A 121°C, ESTERILIZACIÓN A 121°C DURANTE 14 MINUTOS PARA LLEGAR A UN Fo MÍNIMO DE 15 Y ENFRIAMIENTO A PRESIÓN E IGUALACIÓN DE PRESIONES (VER GRÁFICA).



7.1.6.- HERMETICIDAD -REVISIÓN -EMPAQUE

LAS AMPOLLETAS ESTÉRILIZADAS SON SOMETIDAS A LA PRUEBA DE HERMETICIDAD SUMERGIÉNDOLAS EN UNA SOLUCIÓN DE AZUL DE METILENO AL 4% A UNA PRESIÓN DE VACÍO DE 8 PULGADAS DE HG DURANTE 10 MINUTOS, POSTERIORMENTE SON ENJUAGADAS CON AGUA LIMPIA Y REVISADAS VISUALMENTE PARA DETECTAR Y ELIMINAR AQUELLAS QUE LLEGARAN A PRESENTAR COLORACIÓN INTERIOR DEL LÍQUIDO, PENETRACIÓN DE COLOR EN LA PARED DEL RECIPIENTE, ENTRE LOS SELLOS O QUE TENGAN VOLUMEN POR DEBAJO DEL NORMAL. LAS AMPOLLETAS REVISADAS Y ACEPTADAS SON COLOCADAS EN UN EMPAQUE COLECTIVO IDENTIFICADO CON NÚMERO DE LOTE Y CANTIDAD.



Plasti-Extrín S. A. de C. V.
 DISTRIBUIDORA DE PLASTIC
SISTEMA DE AGUA BOTTLEABLE
 CARGAS: 1000L / 2000L / 3000L / 4000L / 5000L / 6000L / 7000L / 8000L / 9000L / 10000L
 1° ECUADOR, 1984 2020-2021 2022-2023

8. - CONCLUSIONES

ESTA TECNOLOGÍA AUNQUE NO ES NUEVA A NIVEL MUNDIAL, NO ES TAN AMPLIAMENTE CONOCIDA Y SU DESARROLLO EN MÉXICO RECIEN SE ESTÁ DANDO.

TIENE COMO VENTAJAS SOBRE LA AMPOLLETA DE VIDRIO QUE:

- ◆ ELIMINA LA NECESIDAD DE GRANDES CANTIDADES DE INVENTARIO DE RECIPIENTES VACIOS, LOS CUALES POR SU VOLUMEN REQUIEREN GRANDES ESPACIOS DE ALMACENAJE.
- ◆ ELIMINA LA NECESIDAD DE LAVADO, ESTERILIZADO GRABADO O ETIQUETADO.
- ◆ EL COSTO INICIAL DEL EQUIPO ES ALTO SIN EMBARGO LOS COSTOS DE PRODUCCIÓN SON 60% MÁS BAJOS QUE EL PROCESO TRADICIONAL.
- ◆ LOS EQUIPOS EQUIEREN MENOS ESPACIO.
- ◆ SE ELIMINAN LAS PARTÍCULAS DE VIDRIO QUE IRREMEDIABLEMENTE SE PRODUCEN CON LA RUPTURA DE LA AMPOLLETA DE VIDRIO AL ABRIRLA.
- ◆ SE EVITAN LOS DAÑOS AL USUARIO FINAL POR CORTE QUE SE PRODUCEN AL ABRIR LAS AMPOLLETAS DE VIDRIO
- ◆ LAS ETAPAS DEL PROCESO DE MANUFACTURA SE REDUCEN SIGNIFICATIVAMENTE.
- ◆ SE REDUCEN LOS DAÑADOS A LOS PRODUCTOS POR ROTURAS EN EL TRANSPORTE

BIBLIOGRAFIA

1. WAYNE P. OLSON AND MICHAEL J. GROVES
ASEPTIC PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
INTERPHARM PRESS
PRAIRIE VIEW, IL USA. 1987
FIRST EDIT. CHAP 9
2. JOSE HELMAN
FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA
VOLUMEN. V
ED. CECSA MEXICO D.F
2A. EDICION 1982.
3. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS
NORMAS SOBRE MEDICAMENTOS DE LA COMUNIDAD EUROPEA
VOLUMEN IV
GUIA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS
LUXEMBURGO OFICINA DE PUBLICACIONES OFICIALES DE LA EEC 1992
4. WOOD T. RICHARD PH. D
DESIGN AND VALIDATION OF STERILIZATION PROCESSES
PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, INC JANUARY 1994
5. LACHMAN L. & LIEBERMAN H
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
LEA & FEBIGER PHILADELPHIA

BIBLIOGRAFIA

1. WAYNE P. OLSON AND MICHAEL J. GROVES
ASEPTIC PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
INTERPHARM PRESS
PRAIRIE VIEW, IL USA. 1987
FIRST EDIT. CHAP 9

2. JOSE HELMAN
FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA
VOLUMEN. V
ED. CECSA MEXICO D.F
2A. EDICION 1982.

3. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS
NORMAS SOBRE MEDICAMENTOS DE LA COMUNIDAD EUROPEA
VOLUMEN IV
GUIA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS
LUXEMBURGO OFICINA DE PUBLICACIONES OFICIALES DE LA EEC 1992

4. WOOD T. RICHARD PH. D
DESIGN AND VALIDATION OF STERILIZATION PROCESSES
PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, INC JANUARY 1994

5. LACHMAN L. & LIEBERMAN H
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
LEA & FEBIGER PHILADELPHIA

6. GENNARO R. ALFONSO.
FARMACIA REMINGTON.
EDITORIAL PANAMERICANA, BUENOS AIRES
17 A. ED. 1990.
7. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
QUINTA EDICION
MEXICO, 1988
8. USP 23 EDICION.
USA. 1994
9. MELTZER, H THEODORE, PHD.
CURRENT STATUS OF PHARMACEUTICAL WATER MANUFACTURE
CAPITILA CONSULTING COMPANY
ARLINGTON, VIRGINIA, U.S.A 1990
10. ZOCOLANTE V. GARY
USP PURIFIED WATER SYSTEM DESIGN.
V.P. TECHNICAL DIRECTOR
PENFIELD. INC.
PLANSVILLE, CT USA 1992
11. SHARP, JOHN
VALIDATION OF A NEW FORM-FILL-SEAL INSTALLATION
MANUFACTURING CHEMIST, FEBRUARY 1988
12. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SEXTA EDICION
MEXICO, 1994