

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



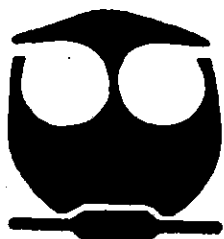
EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

"TECNICAS ACTUALES DE CONTROL DE CALIDAD
EN LA FABRICACION DE UN INYECTABLE"

**TRABAJO MONOGRAFICO
DE ACTUALIZACION**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :
LETICIA CRUZ MARTINEZ



MEXICO, D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE CRICEN**

275226



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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

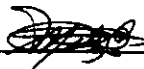
PRESIDENTE	PROF.: JOAQUIN PEREZ RUELAS
VOCAL	PROF.: ISaura LUISA CARRERA GARCIA
SECRETARIO	PROF.: TRINIDAD MARTINEZ CASTILLO
1er. SUPLENTE	PROF.: PEDRO A. GORGONIO HERNANDEZ
2do. SUPLENTE	PROF.: MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

BIBLIOTECA FACULTAD DE QUIMICA.

ASESOR DEL TEMA.

M. en C. TRINIDAD MARTINEZ CASTILLO



SUSTENTANTE

LETICIA CRUZ MARTINEZ



A mis padres:

Por el cariño y apoyo que siempre me han brindado.

A la U.N.A.M. y a la Facultad de Química:

Por haberme dado la oportunidad de ser un ciudadano útil a mi país, a mi familia y a mis principios.

A mi directora de tesis:

M.en C. Trinidad Martínez Castillo, por su gran ayuda en la realización de éste trabajo y su gran calidad humana.

A mis hermanos y a todas las personas que de alguna manera me apoyaron en la elaboración de este trabajo.

TECNICAS ACTUALES DE CONTROL DE CALIDAD EN LA FABRICACION DE UN
INYECTABLE

INDICE

INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
CAPITULO I.- GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES	
I.1.- Definición	2
I.2.- Avances en formulaciones parenterales	2
CAPITULO II. REQUISITOS PARA LA FABRICACION DE PRODUCTOS INYECTABLES	
II.1.- Requisitos del ambiente para la fabricación de productos estériles.....	13
II.2.- Características de diseño y construcción de áreas estériles.....	15
II.3.- Personal	16
II.4.- Evaluación rutinaria en áreas limpias.....	18
CAPITULO III. MATERIA PRIMA Y MATERIALES DE EMPAQUE DE PRODUCTOS INYECTABLES	
III.1.- Control de calidad de la materia prima	19
III.2.- Control de calidad de los materiales de empaque ..	21
III.2.1.- Pruebas de control de calidad relativas a los recipientes de vidrio.....	22

CAPITULO IV. CONTROL DE CALIDAD DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO

IV.1.- Agua potable24

IV.2.- Obtención de agua para uso farmacéutico.....25

IV.3.- Control de calidad de agua para uso farmacéutico27

CAPITULO V. MANUFACTURA DE PRODUCTOS INYECTABLES

V.1.- Limpieza de equipo32

V.1.1.- Mecanismos de limpieza32

V.1.1.a.- Acción mecánica32

V.1.1.b.- Disolución33

V.1.1.c.- Efecto detergente33

V.1.1.d.- Reacción química36

V.1.2.- Muestreo36

V.1.2.a.- Muestreo directo de superficie37

V.1.2.b.- Muestreo de agua de enjuague37

V.1.3.- Límites de residuo37

V.1.4.- Aspectos microbiológicos39

V.1.5.- Limpieza y desinfección39

V.2.-Procesos de manufactura41

V.3.- Normas relativas a la fabricación de productos estériles46

V.4.- Normas del proceso de esterilización47

V.4.1.- Esterilización por calor húmedo48

V.4.2.- Esterilización por calor seco48

V.4.3.- Esterilización por radiación48

V.4.4.- Esterilización por óxido de etileno50

V.4.5.- Esterilización por filtración52

CAPITULO VI.- CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTOS INYECTABLES

VI.1.- Verificación del volumen55

VI.2.- Prueba de hermeticidad.....55

VI.2.1.- Pruebas físicas.....57

VI.2.2.- Métodos microbiológicos.....57

VI.2.3.- Método "Headspace".....59

VI.3.- Prueba de seguridad.....59

VI.4.- Prueba de pirógenos.....	60
VI.5.- Endotoxinas bacterianas.....	60
VI.6.- Sustancias adicionadas.....	60
VI.7.- pH.....	61
VI.8.-Inspección del producto.....	61
VI.9.- Prueba de esterilidad.....	61
VI.10.- Empacado.....	61
VI.11.- Formatos de pruebas de control de calidad para productos inyectables.....	63
CONCLUSIONES.....	66
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	69

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

El principal objetivo de la industria farmacéutica es la producción de productos de calidad que ayuden a recuperar la salud de los consumidores, para ello es necesario un estricto control en los múltiples pasos involucrados en sus manufactura y distribución.

Actualmente las compañías farmacéuticas están capacitando a su personal en las técnicas que deben emplearse para la manufactura, pero además lo están concientizando de que la forma en que ellos realizan su trabajo influye de manera directa en la calidad del producto final.

En México, corresponde a la Secretaría de Salud vigilar que se cumplan las normas de fabricación establecidas para tal propósito. En caso de que tales normas no sean observadas durante todo el proceso que permite a los productos farmacéuticos llegar a manos del consumidor, la Secretaría de Salud posee la facultad de recomendar el retiro del mercado de dichos productos; lo que independientemente de las sanciones, legales pone en duda el control de calidad en la preparación de los productos y la ética profesional del personal de las compañías.

Los productos inyectables, son una forma farmacéutica muy eficaz gracias a la rapidez de su efecto en el paciente; de ahí que cualquier falla en su fabricación provocará efectos adversos de manera inmediata en la salud del mismo.

El objetivo de este trabajo es brindar un panorama acerca de la fabricación de los productos inyectables introduciendo las técnicas más recientes y los beneficios que aportan.

CAPITULO I. GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES

I.1.- Definición

Los productos inyectables son las soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno ó más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos, en agua para inyección o en líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para ser introducidas al organismo parenteralmente por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e intraarticular.³⁵

I.2.- Avances en formulaciones parenterales

Los avances en la producción de nuevas proteínas y fármacos y el empleo más frecuente de la nutrición por vía parenteral, han motivado que se desarrollen estudios para mejorar la calidad y acelerar el desarrollo de los medicamentos de uso parenteral. Actualmente los objetivos principales son perfeccionar la solubilidad y la estabilidad de los medicamentos parenterales, lograr su liberación controlada, así como minimizar el dolor durante y después de su aplicación. Los resultados de tales estudios se resumen a continuación.

En cuanto a la solubilidad, se recomienda que antes de realizar estudios de formulación se planteen las opciones para modificar químicamente la estructura del medicamento para así mejorar su solubilidad. Estas modificaciones incluyen: formación de profármacos o sales, o la producción del fármaco en estado

amorfo.³⁰ A continuación se mencionan sobre las estrategias para incrementar la solubilidad de un fármaco:

- Ajuste de pH.- Con frecuencia la solubilidad de un fármaco es aumentada con un adecuado ajuste de pH, por lo que deben considerarse algunas variables adicionales a la formulación, como son la necesidad de utilizar "amortiguadores", la capacidad de éstos y la concentración del fármaco. Aunque por otro lado cuando se emplean "amortiguadores" la estabilidad de la molécula debe ser tomada en cuenta, ya que ésta puede estar influenciada por los iones en solución.

Los "amortiguadores" comunmente utilizados para productos parenterales son el ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido acético.

- Uso de cosolventes.- La FDA aprueba el uso de cosolventes miscibles en agua como son glicerina, etanol, propilenglicol, polietilenglicol y N,N,- dimetilacetamida como componentes de formulaciones estériles. Es importante determinar la solubilidad y la toxicidad del fármaco en los componentes puros para determinar la proporción de los cosolventes utilizados para lograr la solubilidad deseada.

- Uso de agentes activos de superficie.- Estos agentes son usualmente incorporados dentro de las formulaciones para modificar una o más propiedades: incrementar la solubilidad del fármaco a través de la micelización, prevenir la precipitación del fármaco, mejorar la estabilidad del fármaco en solución por la incorporación de éste dentro de la estructura micelar y en

formulaciones con proteínas evitar la agregación. Mientras que existen gran variedad de agentes activos de superficie solo unos pocos son utilizados en productos parenterales, y a su vez hay restricciones dentro de éstos como por ejemplo el polisorbato 80 y el Cremophor EL[®], debido a que los niños y los recién nacidos parecen ser particularmente sensibles a estos agentes se limita la formulación de éstos en medicamentos destinados a dicha población. 37

- Uso de agentes complejantes.- Un enfoque novedoso es el uso de ciclodextrinas que son, almidones modificados enzimáticamente compuestos de unidades de glucopiranosas. Las más conocidas son α , β y γ de 6, 7 y 8 unidades respectivamente, todas son cristalinas y no higroscópicas.

Poseen una forma cilíndrica, estructura de macro anillo con una gran cavidad axial, la superficie externa de la molécula es hidrofílica, pero la cavidad interna es apolar. Se les considera como "cápsulas" vacías de tamaño molecular, cuando esta cavidad es llenada con una molécula de otra sustancia el resultado es un complejo de inclusión.

Cuando un fármaco llega a ser parte de un complejo de inclusión sus propiedades físicas y químicas son modificadas favorablemente, por ejemplo los compuestos volátiles son menos propensos a la evaporación, se protegen los compuestos que son susceptibles de sufrir oxidación, los fármacos insolubles en agua pueden ser formulados sin el uso de solventes orgánicos, además los efectos no deseados como son la irritación local o la

reacción hemolítica pueden ser reducidos con el uso de ciclodextrinas. Se requiere que para la formación de complejos de inclusión estables el tamaño de la molécula "huésped" sea el adecuado. La ciclodextrina más ampliamente usada es la β -ciclodextrina; las α y γ son utilizadas con moléculas "huésped" pequeñas y más grandes respectivamente, el costo de éstas es mayor que el de β -ciclodextrinas. A su vez la β -ciclodextrina tiene limitantes como: una menor solubilidad en comparación con las otras, no es metabolizada cuando se inyecta por vía parenteral, acumulándose en los riñones como complejos cristalinos de colesterol, lo que provoca severos síntomas nefrotóxicos.³⁹ Algunos estudios han demostrado que las β -ciclodextrinas modificadas químicamente para mejorar su solubilidad antes de utilizarse son excretadas perfectamente por el riñón sin causar toxicidad, aunque todavía se requiere de más estudios ya que la seguridad es un punto primario cuando se lleva a cabo la autorización de uso de un excipiente utilizado en la industria farmacéutica.²²

El procedimiento general para la preparación de estos complejos consiste en adicionar una cantidad en exceso de fármaco a una solución acuosa de la ciclodextrina, la suspensión es agitada por una semana a una temperatura adecuada, la suspensión se filtra o se centrifuga para obtener una solución clara, si se desea obtener una preparación sólida se evapora el agua. En ocasiones la eficiencia de la formulación no es muy alta y se utilizan grandes cantidades de ciclodextrinas para complejar

pequeñas cantidades de fármaco, además otros aditivos de la formulación reducen la eficiencia.

Un fármaco no ionizado usualmente forma un complejo de ciclodextrina más estable, por lo que la eficiencia de la complejación puede ser incrementada con un apropiado ajuste de pH.²⁷

- Sistemas de emulsión.- Si la molécula es lo suficiente soluble en lípidos, pueden emplearse emulsiones, las típicas emulsiones contienen triglicéridos ricos en aceite vegetal, lecitina y también pueden contener agentes activos de superficie no iónicos como agentes emulsificantes. Las formulaciones que contienen emulsiones han demostrado grandes ventajas sobre los cosolventes ya que reducen la irritación venosa local. Los sistemas de microemulsiones son más estables en comparación con las macroemulsiones ya que el tamaño de las "gotitas" es típicamente 10 veces menor que las macroemulsiones y están en el orden de 10-100 nm. Para lograr este tamaño se utilizan grandes cantidades de surfactante, lo que ha limitado en gran medida su uso por vía parenteral.

- Liposomas.- Después de décadas de investigación varias formulaciones de liposomas han alcanzado finalmente el mercado y muchas más están en estudio clínico.³⁷ Los liposomas se forman cuando ciertos fosfolípidos se dispersan en un exceso de agua. Las moléculas de lípido se disponen en bicapas y por arriba de la principal temperatura de transición de los fosfolípidos (T_m), forman una vesícula y posteriormente un núcleo cerrado. Esta

temperatura de transición depende de la naturaleza del fosfolípido y puede variar entre -20°C y $+90^{\circ}\text{C}$. Dependiendo del fosfolípido y la temperatura, las bicapas están en un estado de gel o líquido cristalino. En el primer estado las cadenas hidrocarbonadas se presentan en una estructura bien ordenada y en el segundo están desordenadas. Los liposomas pueden consistir de una bicapa o de un número de bicapas paralelas, concéntricamente orientadas alrededor de centros acuosos o sistemas vesiculares en los que se encierran vesículas más pequeñas. Dependiendo del método de preparación y la composición de la bicapa, los liposomas varían considerablemente en tamaño (30 nm a $> 20\ \mu\text{m}$) y número de bicapas por liposoma (1 a n).⁴⁰ Estos sistemas pueden ser benéficos al prolongar la circulación sistémica, alterándola o reduciendo los efectos secundarios por el reemplazo de un vehículo menos irritante. Los liposomas reducen la acumulación y por lo tanto la toxicidad de los órganos blanco. Los fármacos candidatos para fórmulas con liposomas pueden ser solubles en lípidos o en agua y ser altamente potentes.

- Mezcla de micelas.- Estos sistemas se componen usualmente de un fosfolípido y una sal biliar. Administradas solas las sales biliares han demostrado ser hemolíticas e irritantes para las venas, la incorporación de fosfolípidos dentro de las micelas para formar estas mezclas se asocia con una reducción de las propiedades hemolíticas.³⁷

Por otro lado, se sabe que las proteínas en formulaciones terminadas requieren de aditivos que aumenten su estabilidad.

Estos aditivos son llamados agentes activos de superficie o estabilizadores; algunos ejemplos son: azúcares, aminoácidos y ácidos grasos. La estabilidad también aumenta con un control adecuado del pH. Suelen usarse agentes antioxidantes para proteínas compuestas por aminoácidos que contienen sulfuro. En algunas formulaciones en las que puede presentarse desnaturalización de proteínas por efecto de congelamiento, la presencia de solutos como azúcares y aminoácidos tiende a prevenirla.

Para prevenir problemas de estabilidad de proteínas durante el almacenamiento del producto deben controlarse las condiciones de temperatura y humedad del almacén³⁰; ya que si se almacenan a altas temperaturas y humedad en el estado sólido tenderán a formar agregados en la rehidratación, para prevenir esto la liofilización puede ser llevada a cabo a niveles de pH ácidos, dependiendo de el pH de estabilidad de la proteína;²⁴ en la manufactura, deben controlarse la temperatura del área, de los tanques de mezclado, así como el pH de la solución; y verificarse que el filtro y las tuberías no absorban las proteínas. Es preciso evitar largos períodos de almacenaje después de la manufactura y antes del llenado, al igual que la formación de espuma y la desnaturalización a lo largo del mezclado, filtrado y llenado del producto.³⁰

La liofilización es uno de los métodos más comunmente usados para mantener una proteína estable. El procedimiento consiste en dos pasos: congelamiento y deshidratación. Se ha observado que

las proteínas durante estos dos pasos pueden desnaturalizarse, por lo que para proveerlas de protección se agregan crioprotectores (tales como polietilenglicol) que protege el daño por congelamiento usado en asociación con lioprotectores (como manitol o trihalosa) que protegen el daño por deshidratación. Muchos amortiguadores comunmente utilizados como por ejemplo de fosfato pierden su capacidad a bajas temperaturas. Asimismo el pH extremo puede causar deshidratación. Durante el estado de deshidratación en el proceso de liofilización el agua es continuamente removida y la concentración de la proteína y otros componentes en la formulación se incrementa lo que también puede causar desnaturalización.

Es importante que los productos sean estériles al final de el proceso de fabricación. Los métodos convencionales de esterilización, tales como vapor, óxido de etileno o radiación gamma usados para esterilizar polímeros, no puede ser utilizada para proteínas debido a su sensibilidad a la temperatura y radiación. Los métodos de filtración son comunmente utilizados, pero tienen el problema de no poder usarse en microesferas por su tamaño y por la prematura degradación de éstas cuando se exponen al agua; los solventes orgánicos tampoco pueden ser utilizados, por lo cual en muchos casos todos los componentes involucrados en el proceso son esterilizados antes de la fabricación llevandose a cabo un proceso aséptico.²⁴

La liberación controlada en productos inyectables se ha desarrollado a través de la utilización de liposomas,

microesferas magnéticas, anticuerpos monoclonales, sistemas poliméricos biodegradables y de ciclo cerrado.³⁰

La tecnología de proteínas liberadas por microesferas biodegradables es un método ideal porque éstas eliminan la necesidad de un proceso quirúrgico para remover el polímero. Uno de los métodos favorecidos de encapsulación de una proteína con microesferas poliméricas es la técnica de doble emulsión. En este método una solución de proteínas se dispersa por sonicación u homogenización, en un polímero disuelto en un solvente orgánico (generalmente cloruro de metileno). Esta emulsión primaria es estabilizada para formar una segunda emulsión en una solución acuosa conteniendo un emulsificador (por ejemplo alcohol polivinílico). El cloruro de metileno u algún otro solvente orgánico es removido de las microesferas por evaporación o extracción, después las microesferas son lavadas, filtradas y liofilizadas para su almacenaje. La liberación de las proteínas es controlada por la velocidad de difusión de las microesferas poliméricas y por la velocidad de degradación del polímero.

Las desventajas de este método son que al crear la emulsión primaria el uso de un sonicador u homogenizador puede provocar un gradiente de presión que puede desnaturalizar a las proteínas, para prevenir esto debe reducirse el tiempo de sonicación, adicionar solutos hidrófobicos para recolectar radicales libres formados por el fenómeno de cavitación en el cual se forman "manchas sonoquímicas", donde la temperatura es alta lo que conduce a la formación de dichos radicales. La adición de gases

inertes poliátomicos para reducir la temperatura de cavitación es muy útil. La adición de un solvente orgánico, puede provocar que la proteína se agregue y/o desnaturalice, para minimizar esto se deben adicionar surfactantes no iónicos tales como el tween 80. Finalmente cuando la extracción es llevada a cabo para eliminar al solvente orgánico, algunos solventes como el acetonitrilo e isopropanol pueden difundir dentro de la fase acuosa y desnaturalizar la proteína.²⁴

Uno de los grandes temas en el uso de sistemas de solubilización es la toxicidad local y sistémica asociada con su administración. La lesión directa a los capilares de las células endoteliales en el sitio de la inyección puede deberse a un trauma de la misma inyección, a partículas, a la interacción de agentes nocivos a la membrana, o al desbalance en el ambiente celular en cuanto a pH y tonicidad. El daño puede desencadenar flebitis, la cual se manifiesta en enrojecimiento, hinchazón, dolor y aumento de la temperatura en el sitio de inyección que puede durar periodos de horas a i ó dos días. En algunos pacientes los síntomas persisten por meses y en algunos casos severos causan septicemia o embolia.

Las pruebas de irritación vascular se llevan a cabo in vivo usando el modelo de la vena de la oreja del ratón o para inyecciones repetidas la vena de la cola de la rata. Los resultados se obtienen visualmente midiendo la temperatura inicial y la temperatura en el sitio de inyección. Estudios de hemólisis in vivo también permiten evaluar los efectos de

vehículos.³⁷ La interpretación de estos datos puede ser difícil debido a la complejidad de la solución de prueba, que es la sangre y la interferencia de varios agentes en la determinación de la absorbancia de la hemoglobina.

Otros métodos in vivo valoran la mitotoxicidad por incrementos en la circulación de los niveles de creatina fosfoquinasa (CK), estos métodos requieren del uso de animales de experimentación; así como de porciones histológicas además de que son estudios largos.

Un estudio in vitro aplicado con éxito por su simplicidad es el de lisis celular del musculo L6 de rata, en el que los daños celulares son evaluados en base de la disminución de la concentración de (CK) de las células tratadas con el producto contra controles de cultivo.²⁵

Para ayudar a resolver el problema de dolor en la inyección, los formuladores recomiendan centrar la atención en formulaciones inyectables microemulsificadas o con el uso de ciclodextrinas.³⁰

CAPITULO II. REQUISITOS PARA LA FABRICACION DE PRODUCTOS INYECTABLES

Corresponde a la Secretaría de Salud dictar las normas a las que deberá sujetarse el proceso de fabricación y las especificaciones de calidad de los medicamentos producidos en todo el territorio nacional, para preservar y proteger la salud de los consumidores.

La Secretaría de Salud ejerce el control sanitario en la Industria farmacéutica usando como marco de referencia la norma oficial mexicana de "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". Los lineamientos, reglas y especificaciones contenidas en dicha norma establecen los requisitos mínimos y/o óptimos a los que debe sujetarse la Industria Químico-Farmacéutica. No obstante que dichos requisitos son obligatorios, no imponen restricciones a mejoras adicionales introducidas por el avance tecnológico en esta industria.

A continuación se describen los apartados concernientes a la fabricación de productos estériles contenidos en dicha norma.

II.1.- Requisitos del ambiente para la fabricación de productos estériles

La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias; debe asegurarse que el ingreso a ellas del personal, materiales y equipo no afecte la limpieza del área. Estas áreas deben mantenerse con altos estándares de limpieza y suministro de aire filtrado de calidad propia, es decir, aire

regulado con un cierto límite de partículas permitidas.

Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican, de acuerdo a las características requeridas de aire en su interior en: clase 100 (blanca, bajo flujo laminar) en estas áreas la presencia de personal por un tiempo extendido debe ser evitada, es considerada una zona crítica, clase 10,000 (blanca, fuera de flujo laminar) y clase 100,000 (gris claro) éstas son áreas de soporte y de servicio en las cuales los materiales se preparan para el proceso en los productos esteriles.³⁶

La clasificación de dichas áreas debe realizarse en condiciones estáticas --es decir, sin que se lleve a cabo operación alguna--, dado que en condiciones dinámicas no siempre se cumple con los estándares establecidos, a causa de la generación de partículas del mismo producto y del operario. Pero durante las condiciones dinámicas es donde la potencial contaminación del producto puede ocurrir, el monitoreo rutinario da resultados de acuerdo a condiciones dinámicas y es la base de el establecimiento de límites de acción y acciones de alerta para áreas de operación.²

En relación a las condiciones ambientales de un área limpia, debe considerarse lo siguiente: debe mantenerse una temperatura entre 20°C y 22°C para comodidad del personal, y la humedad relativa debe mantenerse entre 40% y 50% (aunque ambas pueden variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso). La clase de aire que debe mantenerse en el área depende del

riesgo de contaminación por partículas generadas por una persona, operación, máquina generadora de partículas o de una zona productora de alto riesgo.

Debe instalarse un sistema de alarma para indicar fallas de la fuente de aire (caídas de presión) y los medidores de presión diferencial deben localizarse en un sitio de fácil acceso para permitir la supervisión y así se elaboren informes diarios de la calidad del área.

El equipo y los servicios deben diseñarse e instalarse de modo tal que permitan que las operaciones de mantenimiento y reparación se efectúen fuera del área limpia. Cuando el mantenimiento del equipo exige que se realice dentro del área limpia debe darse posteriormente tratamiento de limpieza y desinfección al área y al equipo para cumplir con los estándares de asepsia establecidos.

Es necesario que se cuente con plantas emergentes en caso de fallas eléctricas. Es imprescindible conocer el tiempo en que entrarían en funcionamiento tras una falla para establecer las posibles consecuencias para los procesos estériles en curso.

II.3.- Personal

Sólo el menor número requerido de personal debe permanecer en las áreas limpias; además debe controlarse el movimiento del mismo para evitar que movimientos bruscos o acelerados generen partículas viables y no viables; esto es particularmente importante durante los procesos asépticos, por ejemplo, la esterilización por filtración. Las inspecciones y los controles

deben realizarse desde fuera de las áreas.

Todo el personal, incluyendo aquellos involucrados en los procesos de mantenimiento y limpieza que laboren en áreas asépticas, debe recibir entrenamiento continuo con base en programas preestablecidos en prácticas adecuadas de fabricación que incluyan lo referente a higiene y seguridad.

No debe llevarse ropa de calle a las áreas limpias; el personal que entra al cuarto de cambio de ropa debe portar el uniforme de la planta y colocarse el uniforme estéril adecuadamente.

El tipo y calidad de ropa tienen que adaptarse al proceso y lugar de trabajo, y usarse de tal manera que se evite que el producto se contamine; por ello, el uniforme debe ser de un material que no desprenda fibras o partículas.

El uniforme empleado en el área de clase 100 debe incluir escafandra y guantes esterilizados, calzado desinfectado y zapatón esterilizado. Deben incluirse cofias, cubrebocas y *goggles*.

Debe proveerse ropa de trabajo limpia y esterilizada en cada turno de trabajo o como mínimo una vez al día a todo el personal en un cuarto clase 100, si los resultados documentados del monitoreo ambiental lo justifican. Los guantes deben ser regularmente desinfectados. Durante las operaciones, deben cambiarse las mascarillas y guantes como mínimo en cada turno de trabajo.

II.4.- Evaluación rutinaria en áreas limpias

La evaluación rutinaria en áreas limpias debe efectuarse a intervalos de tiempo preestablecidos para garantizar su correcto funcionamiento. Debe llevarse un informe de ésta, en el que se consideren ciertos parámetros relativos al monitoreo microbiológico ambiental y a la evaluación de la desinfección. Para ello debe llevarse a cabo la evaluación por dos de los siguientes métodos como mínimo: exposición de cajas Petri que contengan medios de cultivo; muestreo de aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación en función del volumen de aire muestreado; muestreo de superficies de área y de equipo por medio de hisopos estériles o placas Rodac; cuenta de partículas presentes en el aire (ésta se efectúa empleando equipo electrónico capaz de discriminar la contaminación en función del volumen de aire muestreado, aunque es inútil para determinar si se cumplen los requisitos relativos a la clase de aire correspondiente a la zona muestreada), y medición de la velocidad de aire utilizando anemómetros calibrados para verificar los volúmenes de aire que entran al cuarto y las velocidades del aire en el equipo de flujo laminar.

Para evitar la difusión de partículas al cuarto de llenado, la sobrepresión existente entre el cuarto de llenado y las demás zonas del módulo se ha de monitorear mediante manómetros de presión diferencial certificados.³⁸

CAPITULO III.- MATERIA PRIMA Y MATERIALES DE EMPAQUE DE PRODUCTOS INYECTABLES

III.1.- Control de calidad de la materia prima

La materia prima empleada en la manufactura de productos inyectables, a diferencia de aquella para otros productos farmacéuticos, puede ser materia prima estéril cuando se utilice el procesamiento áseptico, o bien, libre de partículas extrañas que desarrollen pirógenos en el caso de llevar a cabo esterilización terminal del producto. Por consiguiente, implica la existencia de cuartos especiales para su muestreo.

En el control de materias primas, materiales de envase primarios (tales como los recipientes de vidrio) y secundarios (por ejemplo, las cajas) deben considerarse como mínimos los siguientes requisitos:

Primero, deben existir procedimientos a seguir por el departamento de control de calidad durante la recepción, identificación, almacenaje, muestreo y análisis de las materias primas y los materiales de empaque, así como los criterios para su aprobación o rechazo.

Cada lote de materia prima o material de empaque debe tener una identificación permanente. Esta identificación debe incluir, como mínimo, el nombre del material, la cantidad recibida, el número o código de referencia designado por la empresa, los datos del proveedor y la situación del material (cuarentena, aprobado o rechazado).

Al recibir el material, debe revisarse que sus condiciones

físicas correspondan con las especificadas en la orden de compra, y que los recipientes o envases que lo contengan no presenten deterioro o daño alguno.

Los recipientes que contienen la materia prima o materiales de empaque deben almacenarse adecuadamente para evitar su contaminación, o la confusión o el deterioro de dichos materiales, así como facilitar su limpieza y manipulación durante la inspección.

La materia prima o material de empaque debe almacenarse en un área de cuarentena debidamente identificada y no podrá utilizarse hasta su aprobación por el departamento de control de calidad. Una vez aprobada, será trasladada al almacén de materias primas y materiales aprobados.

El muestreo de éstos debe ser representativo de la cantidad recibida de envases o recipientes. En el caso de las materias primas estériles, éstas deben muestrearse en áreas asépticas o bajo campanas de flujo laminar, con equipo y recipientes estériles, de tal forma que se evite cualquier riesgo de contaminación.

Las muestras de retención correspondientes a cada lote de materia prima deben conservarse hasta cinco años después de haber utilizado dicho material, o bien, hasta un año después de la fecha de caducidad del último producto en que dicha materia prima haya sido empleada.

La cantidad de muestra retenida debe ser suficiente para efectuar dos análisis completos que han de cumplir con las

especificaciones establecidas tanto por el proveedor como por la empresa.

A toda materia prima debe asignársele una fecha de vigencia de aprobación, en caso de no utilizarse de inmediato o en previsión de períodos largos de almacenaje que puedan afectar sus características de calidad.

Los envases y tapas deben limpiarse empleando técnicas adecuadas, claramente establecidas por escrito y aprobadas por el responsable sanitario, antes de ser puestas en contacto con el medicamento. No requerirán tratamiento los envases y tapas limpias y estériles que satisfagan los requisitos de control y sean suministrados por proveedores validados.

Por último, la materia prima o material de empaque rechazado debe ser claramente identificado como tal y trasladado a un área bien delimitada y designada de forma específica para el almacenaje de material rechazado, y así evitar su uso en cualquier proceso productivo. Dichos materiales deben destruirse, o bien, devolverse al proveedor correspondiente.

III.2.- Control de calidad de los materiales de empaque

Los materiales de empaque ofrecen protección al producto manufacturado aislándolo de factores tales como la luz, el calor y la humedad. El proceso de acondicionamiento requiere de un estricto control de calidad, más aún en el caso de los productos inyectables. Aun cuando se haya observado el más riguroso control de calidad durante el proceso de producción, el uso de un material de empaque inadecuado o su mal manejo pueden alterar la

calidad del producto, lo que implica que el producto se encuentre en mal estado y con el consecuente riesgo para la salud.³⁶

III.2.1.- Pruebas de control de calidad relativas a los recipientes de vidrio.

El material más ampliamente usado en los recipientes para productos inyectables es el vidrio, en cualquiera de los tres tipos empleados en la industria.

Al recibir el material de vidrio en el almacén, el supervisor o algún otro empleado del departamento de control de calidad debe iniciar la inspección de ciertos aspectos de este material que se enumeran a continuación.

El primer paso consiste en verificar que el material cumpla con las características requeridas en la orden de compra y el estado en que se encuentra el material.

Después, el departamento de control de calidad inspecciona las características físicas del material en búsqueda de deformaciones de la boca del recipiente, del cuello, hombro y cuerpo, así como del fondo o de la base del recipiente (grietas, burbujas, roscas defectuosas, pandeados y otros). Además, verifica la limpieza del material y reporta el tipo de materia extraña encontrado.

Si los frascos enviados por el proveedor ya tienen grabados las leyendas requeridas por la empresa, sus texto, color, pirograbado, dimensiones y aro de rotura, deben corresponder a un estándar, o muestra patrón, establecido por convenio con el proveedor.

El departamento de control de calidad también está encargado de poner a prueba el aro de rotura; la capacidad del recipiente, expresada en mililitros y que la forma del envase y el tipo de sellado garanticen un cerrado hermético.²⁹

El vidrio que se utiliza para los recipientes de inyectables debe ser lo bastante inerte para resistir la acción del líquido envasado, no solamente durante la esterilización a 121°C sino también durante el tiempo de su almacenamiento. El vidrio tiene cierta solubilidad en el agua o en soluciones acuosas, aun a baja temperatura, y por eso es necesario seleccionar adecuadamente el tipo de vidrio. Otros componentes del vidrio, como el calcio, por ejemplo, pueden dar lugar a incompatibilidad con el producto a envasar. Las pruebas de sodio y arsénico también son llevadas a cabo y deben estar dentro de los límites establecidos.

La prueba de resistencia hidrolítica nos permite verificar el grado de ataque a través de la cantidad de álcali liberado en condiciones específicas por el contacto de la superficie interior del envase con agua destilada.

Aparte de los métodos de control químico arriba mencionados, deben realizarse pruebas de estabilidad, mismas que se realizan de preferencia con el producto que se requiere envasar. Los experimentos respectivos pueden basarse sobre estabilidades aceleradas o ensayos de tiempo largo. Los resultados se examinan para verificar si ha habido cambios en cuanto a pH, color y olor de la solución; cambios en la composición química o en el efecto terapéutico, o bien, presencia de escamas de vidrio.³⁵

CAPITULO IV.- CONTROL DE CALIDAD DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO

El vehiculo más ampliamente usado en los productos inyectables es el agua. Desde el punto de vista fisiológico, el agua es ideal.

El agua para uso farmacéutico se divide en distintos tipos de acuerdo a su empleo específico según se la define en las monografías de las Farmacopeas USP y FEUM, y se la obtiene a partir de agua potable que se somete a un proceso de purificación dentro de la misma empresa.⁶

IV.1.- Agua potable.

El agua puede tener varios orígenes como son: fuentes subterráneas, ríos y lagos, por lo que contienen una carga apreciable de bacterias y material orgánico. Este material al descomponerse dará lugar a compuestos clasificados como ácido fúlvico y ácido húmico de peso molecular bajo y alto respectivamente.

Para obtener agua potable se utiliza cloro para eliminar las bacterias, pero el cloro reacciona con la fracción de ácido húmico produciendo trihalometanos dentro de los que se incluye el cloroformo y otras sustancias orgánicas clorinadas cancerígenas de bajo peso molecular. Debido a esto la Agencia de Protección al Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA) estableció en 1979 una concentración máxima de 100 ppm para el total de trihalometanos.

Para algunas plantas de producción de agua potable resultaba difícil mantenerse dentro de límites la concentración de trihalometanos por lo que se ha evaluado el uso de desinfectantes alternativos como son: el ozono, el dióxido de cloro y las

cloraminas; aunque se ha observado que la efectividad de estas últimas para eliminar bacterias es menor en comparación con el cloro.

IV.2.- Obtención de agua para uso farmacéutico.

El sistema para obtener agua para uso farmacéutico deberá contar con un filtro de carbón activado que ayude en la remoción de material orgánico y desinfectante residual, una unidad de suavizamiento de agua, una unidad de ósmosis inversa o intercambio iónico o destilación y un tanque de almacenamiento. Para controlar la contaminación microbiana algunos sistemas están provistos de unidades de sanitización en línea de luz ultravioleta, ozono y tanques con sistemas que permiten mantenerlos a altas temperaturas.¹¹

La USP recomienda el uso de ósmosis inversa y destilación como procesos primarios para la obtención de agua para inyección.

El agua obtenida por destilación puede considerarse estéril, ya que no contiene microorganismos viables; debido a las altas temperaturas utilizadas durante el proceso; pero las células muertas que puedan permanecer en su seno la hacen un agua de tipo pirogénico. Además se enfrenta el riesgo de contaminación por la posible falta de hermeticidad en los sistemas de enfriamiento, almacenamiento y distribución involucrados en su obtención.

Por otro lado el proceso de destilación requiere de un pretratamiento del equipo para evitar la formación de óxido y la corrosión.

El método de ósmosis inversa no ha sido del todo aceptado en

la industria farmacéutica por su poca efectividad para controlar bacterias y pirogénos debido a las bajas temperaturas de operación y a la imposibilidad de esterilizar el sistema en el mismo sitio de operación.

La esterilización por filtración en cambio, elimina los microorganismos viables del fluido filtrado. Los procedimientos de filtración actuales emplean filtros de membrana cuyo tamaño de poro es de 0.22 ó 0.45 micras. Aunque son capaces de eliminar bacterias, no pueden retener partículas en el rango de tamaño que tienen los virus.

En la esterilización por filtración, inmediatamente antes del llenado en el área aséptica, los filtros de membrana de grado esterilizante recogen bacterias, hongos y partículas contaminantes del agua. La retención total de partículas se efectúa en la superficie de la membrana. La diferencia entre el tamaño de sus poros asegura que se lleve a cabo la retención bacteriana.

Actualmente la compañía farmacéutica Merck utiliza membranas cerámicas en ultrafiltración para la producción de agua inyectable libre de pirogénos. Las ventajas son, que dichas membranas toleran perfectamente altas temperaturas combinadas con gas que permiten eliminar microorganismos, además como es un sistema que no requiere de piezas ensambladas tiene mayor confiabilidad que los actuales sistemas de filtración de disco que tienen el inconveniente de requerir tiempo extra para su montaje y ensamble y pueden tener fugas por asentamiento

inadecuado de sellos. El uso de estas membranas cerámicas es muy económico y de fácil limpieza porque no produce incompatibilidades con las sustancias utilizadas.³³

IV.3.- Control de calidad de agua para uso farmacéutico.

El diseño, construcción y mantenimiento de las plantas de purificación de agua deben asegurar la producción de agua de la calidad requerida y nunca se debe operar más allá de la capacidad designada por el fabricante. El agua debe ser producida, almacenada y distribuida de manera que se evite el crecimiento microbiano.

Deben asimismo monitorearse, antes de su uso, las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada, de acuerdo a programas preestablecidos por el departamento de control de calidad de cada empresa, con el fin de detectar cualquier contaminación química, microbiológica o por endotoxinas. Deben realizarse informes de los resultados de los monitoreos, y en caso de resultados no satisfactorios, de cualquier acción correctiva.³⁶

Un ejemplo de programa preestablecido de análisis químico de agua para uso farmacéutico se presenta a continuación.

TIPO DE ANALISIS	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES
ANALISIS TOTAL(1)					
PRUEBAS CRITICAS(2)					

(1) Análisis total: Incluye análisis de descripción, pH, cloruros, sulfatos, calcio, bióxido de carbono, amonio, metales pesados, sustancias oxidables, sólidos totales y conductividad.

(2) Pruebas críticas: Incluye análisis de descripción, pH y cloruros.

El calendario anterior se basa en un programa en el que la sanitización del sistema se realiza los miércoles, por lo que el análisis completo se efectúa los jueves.

Los resultados de el análisis microbiológico se deben graficar de manera que sean útiles para establecer la frecuencia de sanitización en el sistema.³⁸

Las pruebas críticas aportan la información necesaria para verificar el buen funcionamiento del sistema de purificación de agua, estas son: Si el agua obtenida no cumple con la descripción y presenta partículas extrañas, color, olor nos indica que el sistema tiene algún problema de contaminación; la alta concentración de cloruros puede tener su origen en problemas en el sistema de intercambio de iones o en la unidad de carbón activado que es utilizada para remover el desinfectante residual del agua potable. Asimismo una muy baja o nula concentración de cloro en la muestra tomada del agua potable nos puede indicar que el agua posiblemente no cumpla con el nivel permitido de carga bacteriana, esto debido a que en algunas plantas de producción de agua potable que tienen problemas de niveles altos de trihalometanos disminuyen la concentración de cloro lo que favorece la proliferación de microorganismos.^{11.12}

Debido a que cuando se realiza la sanitización o se lleva a cabo regeneración del sistema y de alguna forma estos procesos pueden dañar a las resinas de intercambio, a la unidad de suavizamiento de agua, etc. Es necesario realizar el análisis completo para que se puedan detectar estos problemas y aplicar acciones correctivas.¹²

A continuación se mencionan algunos de los problemas que pueden presentarse en un sistema de purificación de agua.

Problema 1.- Se obtiene agua que muestra en el análisis un incremento en la conductividad, el valor de pH esta dentro del rango especificado pero tendiente al límite inferior y además el agua obtenida no cumple con la prueba de sustancias oxidables.

Al revisar el sistema de purificación de agua y se encontró que el agua contiene niveles altos de compuestos orgánicos, éstos al oxidarse producen dióxido de carbono que a su vez reacciona con el agua produciendo el ion bicarbonato y el ion hidronio, por lo que el bióxido de carbono provocará una disminución en el valor de pH y la conductividad se vera afectada por la alta movilidad de los iones hidronio. Como ya se mencionó al existir niveles altos de material orgánico la fracción de ácido húmico sera detectada dando resultados positivos para la prueba de sustancias oxidables.

Para evitar este tipo de problemas se recomienda dar mantenimiento al sistema en especial al filtro de carbón activado cada 6 meses y evitar unidades de sanitización de ozono que puedan causar problemas al fragmentar el material orgánico.¹⁴

Problema 2.- Cuando se obtiene agua con niveles de sulfato y cloruros altos puede deberse a pérdida de la capacidad de remoción de la resina aniónica en la unidad de intercambio de iones, por contaminación de esta con material orgánico.

Para evitarlo se debe regenerar la resina con una solución salina cáustica, asimismo la resina no debe someterse a concentraciones muy altas de esta solución porque puede ocurrir una oxidación de la resina con liberación a su vez de productos de degradación. La resina anionica contiene en su estructura amonio cuaternario y al llevarse a cabo la oxidación producirá amonio el cual también sera detectado en el agua obtenida.¹²

Problema 3.- El agua obtenida puede presentar contaminación bacteriana, cuando esto sucede debe revisarse cuidadosamente el sistema para descartar una posible contaminación debida a los accesorios del sistema como son tanques, tuberias, conecciones, etc.

La ubicación del filtro de carbón activado debe ser siempre antes de la unidad de suavizamiento de agua de lo contrario contaminará la unidad de ósmosis inversa, lo que resultará en una cuenta microbiana alta.

El material de elección para tanque tuberías y conecciones debe ser acero inoxidable que permita el uso de altas temperaturas para la sanitización.

Como ya se mencionó, si se detectan bajos niveles de cloro en el agua potable, una solución a esto sería tratar esta agua con hipoclorito de sodio lo que permitirá la eliminación de

bacterias.13

Por último, si se lleva un adecuado control de los resultados obtenidos de cada análisis estos permitirán aislar los problemas rápidamente y tomar las acciones pertinentes para corregirlos.

CAPITULO V.- MANUFACTURA DE PRODUCTOS INYECTABLES

V.1.- Limpieza de equipo

La limpieza del equipo es un paso esencial en la fabricación del medicamento porque afecta de manera directa la calidad del producto. Puede definirse como la remoción de residuos del equipo en general. En la industria farmacéutica, estos residuos no deseados son por lo común los medicamentos previamente manufacturados, aunque también pueden ser materias primas, diversas partículas, endotoxinas e incluso el producto limpiador.

El proceso de limpieza debe cumplir con los siguientes requisitos: que sea reproducible de manera efectiva de acuerdo a las expectativas; que los residuos generados por el proceso no contribuyan a la contaminación ambiental, y que su validación no exiga un número excesivo de pasos.

V.1.1.- Mecanismos de limpieza

Existen varios mecanismos básicos para remover residuos de las superficies del equipo de manufactura. Los más comunes son: acción mecánica, disolución, efecto detergente y reacción química.

V.1.1.a.- Acción mecánica

Se refiere a una variedad de procesos no químicos, y que, por lo tanto, no involucran el uso de sustancias limpiadoras. Estos incluyen cepillados, una corriente de agua móvil que desaloje partículas, y alguna de las más nuevas tecnologías, tales como el uso de hielo seco para remoción mecánica.⁴⁴

V.1.1.b.- Disolución

Consiste en la disolución de residuos con un solvente orgánico o con agua.

El agua ofrece muchas ventajas como producto de limpieza porque no es tóxica y no deja residuos. Se recomienda su uso cuando los residuos sean fácilmente solubles en ella. Durante el lavado del equipo, no es necesario el empleo de agua purificada USP o agua para inyección, pero sí lo es para el último enjuague. Por lo general debe emplearse agua deionizada. La única desventaja del agua es su potencial efecto nocivo en el acero inoxidable.²⁶

Los solventes orgánicos son valiosas herramientas cuando el residuo que ha de removerse no es soluble en agua. En caso contrario, los solventes orgánicos presentan varias desventajas en comparación con el agua; a saber, que su precio es mucho mayor, que implican un costo extra para la destrucción de sus desechos, así como en equipo de seguridad, pues su manejo representa riesgos a la salud de los operarios.⁴⁴

V.1.1.c.- Efecto detergente

La actividad química del limpiador tiene que seleccionarse dependiendo del residuo a remover, en ocasiones se requiere de varios ya que el detergente universal que limpie todo es imposible encontrarlo.

En general un detergente utilizado en la industria farmacéutica se compone de: Alcalis fuertes, tales como el hidróxido de sodio que reaccionan con grupos funcionales de materia orgánica y

pueden convertir el residuo orgánico en compuestos solubles en agua o cambiar la naturaleza física y química del residuo para que sea más fácilmente removido; surfactantes que son capaces de remover grasas y aceites; agentes complejantes para remoción de residuos inorgánicos, aunque en el uso de estos debe cuidarse de no usar agua dura ya que su efectividad se vera disminuida debido a los iones calcio y magnesio, esto puede ser evitado con un paso de limpieza extra con un detergente ácido o incluir en la composición del detergente un agente secuestrante como por ejemplo fosfonatos y polifosfonatos; antiespumantes para evitar que la espuma aumente el tiempo de enjuague, aunque irónicamente estos agentes son insolubles en agua lo que hace difícil su enjuague y la incorporación en la fórmula de un detergente; los agentes oxidantes tales como hipocloritos ayudan a descomponer y carbonizar residuos insolubles pero pueden causar corrosión, lo que hace necesaria la presencia de inhibidores de corrosión como silicatos y fosfatos modificados.³⁴

Cuando se utiliza un detergente en la limpieza, debe considerarse la fácil remoción de éste y la dificultad que puede presentarse al realizar las pruebas para detectar residuos del mismo y tener la certeza de eliminación. El problema más común en tales pruebas es conocer la composición del detergente, ya que muchos fabricantes no la especifican, lo que hace difícil para el usuario evaluar los residuos.⁴⁴

Llevar a cabo la detección de un componente en particular del detergente es complicado, se utiliza por ejemplo un método

por cromatografía de líquidos con un estándar del componente que deseamos detectar se obtiene un cromatograma característico, pero al determinarse en la formulación completa obtenemos un cromatograma diferente, por lo que el método resulta poco selectivo.

Por otra parte se determina el residuo del agente limpiador sin centrarse en algún componente en particular y basándose en el hecho de que el detergente debe ser fácilmente removible para ser elegido para la limpieza, se cuenta con dos posibles métodos: Utilizando el infrarrojo y transformadas de Fourier (FT-IR) y a través del análisis de carbono orgánico total (TOC). El primer método consiste en tener una concentración conocida del agente limpiador, permitir que se seque sobre la superficie que se desea analizar, tomar una muestra que servirá como referencia y llevar a cabo los enjuagues correspondientes tomando muestras de cada uno hasta caer por debajo del límite de detección del equipo, con esto podemos obtener información de hasta que número de enjuague podemos estar seguros de que no existe residuo alguno de el agente limpiador. El segundo método consiste en tener una solución con concentración conocida de carbón, llevar a cabo la limpieza de la superficie deseada, remover el limpiador y extraerlo para obtener resultados en el analizador de TOC, las bajas concentraciones de TOC demostrarán que el agente limpiador está siendo removido, este método acompañado de otros como es la resistividad o conductividad, puede brindar mayor seguridad de que residuos del agente limpiador son eliminados o se encuentran

en una concentración mínima que no afectan al producto.¹⁹

El análisis de TOC se basa en la oxidación de carbón y la detección del dióxido de carbono producto de esta oxidación, puede ser inducida por métodos comunes incluyendo la oxidación fotocatalítica, oxidación química y combustión a alta temperatura.

TOC tiene un alto nivel de detección (ppb), su tiempo de análisis es corto (3-5 min) y por la disponibilidad de equipos compactos puede ser aplicable al análisis en línea, además en comparación con el método de HPLC tiene un costo bajo.²³

V.1.1.d.- Reacción química

La naturaleza química básica del residuo puede alterarse por agentes químicos que desdoblén las moléculas grandes en otras pequeñas, las cuales sean más fácilmente removidas por la acción detergente. La oxidación, la hidrólisis y la acción enzimática son tres ejemplos de un efecto donde interviene una reacción química.

Aunque los anteriores mecanismos de limpieza pueden emplearse de forma separada, su combinación en un proceso dado ofrecerá mejores resultados.²⁶

V.1.2.- Muestreo

La toma de muestras para realizar el análisis de residuos en el equipo tras el lavado se conoce como muestreo. A continuación se resumen las ventajas y desventajas de los dos principales métodos de muestreo, así como otras consideraciones pertinentes.

V.1.2.a.- Muestreo directo de superficie

Este método permite evaluar y establecer un nivel de contaminación o residuos para cada área de superficie dada. Se emplea en áreas difíciles de limpiar y que son razonablemente accesibles con el hisopo u otro material usado en la limpieza. Además, mediante este método los residuos que permanecen tras el secado del equipo y que son insolubles pueden muestrearse por remoción física.

Sin embargo, las muestras empleadas se toman al azar, y por lo común, se comete el error de no muestrear zonas de muy difícil acceso, lo que da por resultado estimaciones falsas.

V.1.2.b.- Muestreo de agua de enjuague

Con este método puede muestrearse y evaluarse áreas de mayor superficie que en el anterior, así como zonas de más difícil acceso y sistemas que no pueden ser desensamblados. Su principal desventaja es que el agua de enjuague no logra desprender residuos contaminantes no solubles o que estén adheridos al equipo.

Para compensar las desventajas de cada método es recomendable combinarlos para obtener mejores resultados, aunque esto involucra también un incremento en el tiempo usado para la limpieza del equipo.⁴

V.1.3.- Límites de residuo

A la concentración máxima de residuos permitida en una muestra de acuerdo a los parámetros de calidad en la industria farmacéutica, se le llama límite de residuo. Los límites de residuo se establecen para evitar la contaminación del producto en

fabricación por residuos del producto anteriormente fabricado en el mismo equipo debido a un mal lavado, lo que podría provocar efectos nocivos en el paciente que lo consumirá. El límite más aceptado especifica que el residuo encontrado no debe sobrepasar 1/1000 de la dosis terapéutica del principio activo del producto anteriormente fabricado y cuya muestra de lavado se está monitoreando. En un principio solo se tomaba en cuenta la dosis terapéutica para calcular el límite de residuo permitido para las validaciones de limpieza, actualmente además de esto se toma en cuenta el número máximo de dosis del producto a fabricar que son tomadas por día, el número de unidades del lote a fabricar, la superficie de área que tienen en común el producto fabricado y el producto a fabricarse, esto es: si los dos utilizan un mezclador o una marmita la superficie de estos es tomada en cuenta y la superficie limpiada o la cantidad de agua que se utilizó para los enjuagues; lo anterior se expresa en la siguiente fórmula:

(A) = Producto fabricado. (B) = Producto a fabricar.

$$\frac{\text{Dosis terapéutica}}{1/1000 (A)} \times \frac{\text{No. de unidades}}{\text{a fabricar (B)}} \times \frac{\text{Superficie lavada}}{\text{o cantidad de agua}} \times \frac{\text{Superficie de área}}{\text{en común (A) y (B)}} \times \frac{\text{Superficie lavada}}{\text{utilizada (A)}}$$

= mg/superficie lavada o mg/mL.

Esta información nos da resultados más reales y nos asegura que nuestros procedimientos de limpieza son los adecuados. En algunas ocasiones, tal límite se determina con base en el límite de detección del instrumento analítico utilizado, aunque esto puede cambiar, ya que se van introduciendo en el mercado instrumentos capaces de detectar niveles más bajos de residuos,

como por ejemplo cromatografos de líquidos con detectores de arreglo de diodos que nos ofrecen mejor sensibilidad.¹⁸

V.1.4.- Aspectos microbiológicos

Debe tenerse en cuenta la posible contaminación microbiológica del equipo como una medida preventiva más que correctiva. Debe reunirse evidencia contundente de que la limpieza y el almacenamiento rutinarios del equipo no permitan la proliferación microbiana. Por ejemplo, el equipo debe secarse después de su limpieza para evitar que aloje agua estancada, y sujetarse a procedimientos de esterilización e higiene cuando tal equipo sea usado para procesamiento estéril.

Los intervalos entre el lavado, secado y esterilización de los componentes, equipo y contenedores, deben ser cortos. El tiempo límite debe ser preestablecido con base en el estudio de validación del almacenamiento de estos materiales. Debe también establecerse un tiempo límite entre su esterilización y el uso de los mismos.³⁶

V.1.5.- Limpieza y desinfección

Es particularmente importante la limpieza y desinfección de áreas limpias, por lo que debe contarse con un programa por escrito aprobado por el responsable sanitario.

Cuando se lleve a cabo la limpieza debe limpiarse de las zonas mas limpias a las mas sucias, los techos se limpiaran antes que las paredes y estas antes que los pisos, igualmente para el secado se secaran primero las zonas menos húmedas. En este orden deberá también llevarse a cabo la desinfección.¹⁸

El personal debe recibir entrenamiento para conocer perfectamente como desarmar y limpiar un equipo, incluso debe rotarse al personal para que cuando lo realice otro, la variabilidad del operador no afecte los resultados.²¹

En cuanto a los materiales utilizados para la limpieza se recomienda el uso de fibras sintéticas en vez de algodón por problemas que se han presentado por ejemplo con algodón de China el cual puede favorecer el crecimiento de Pyronema que es un hongo resistente a la esterilización con óxido de etileno, además si hay fibras, éstas pueden migrar al equipo o superficies por lo que se utilizan paños para limpiar con bordes sellados.

Las sustancias limpiadoras deben poder ser esterilizadas y tener la fuerza suficiente para limpiar pero no dañar las superficies.

Cuando se empleen desinfectantes, deben ser de varios tipos con variaciones periódicas para evitar la selección de microorganismos resistentes.¹⁵

Con el fin de asegurar que el medio ambiente está bajo control, las áreas limpias deben monitorearse con base en programas preestablecidos durante las operaciones, por medio de conteo microbiológico de aire y superficies. Los resultados de los monitoreos deben tenerse en cuenta cuando los lotes estén siendo evaluados para su aprobación. Es recomendable realizar un monitoreo adicional aunque no haya operaciones de producción, por ejemplo, después de una validación de sistemas o de la limpieza y desinfección.³⁶

V.2.-Procesos de manufactura

Los métodos de procesamiento más comunes son: el procesamiento aséptico, la esterilización terminal, la liofilización y el llenado con polvos estériles.

El procesamiento aséptico se lleva a cabo esterilizando de manera independiente los componentes del producto y mezclándolos de manera aséptica.

En la esterilización terminal por vapor, se esteriliza el producto ya mezclado al final del proceso.

La liofilización se realiza congelando en varias etapas el producto no sellado; el producto se deshidrata incrementando la temperatura y la presión al inyectar gas nitrógeno. Este método presenta ventajas como son la estabilización, la disolución rápida del producto y el bajo nivel de partículas; su gran desventaja radica en que puede dañarse a un gran número de productos por sobredeshidratación, ya que es imposible recuperar la actividad del principio activo mediante la reconstitución. Este problema se resuelve eligiendo las formulaciones adecuadas y verificando las condiciones de congelamiento y deshidratación.⁹

Varios factores pueden afectar la estabilidad química y/o la integridad física de los liofilizados, uno de ellos es la precipitación del soluto cuando se prefiere que precipite en una forma cristalina para facilitar la estabilidad, la cristalización puede ser inducida con un tratamiento con calor, adición de solventes y excipientes tales como aminoácidos. La concentración del fármaco afecta el mecanismo de degradación de ciertos

fármacos, es conocido que por ejemplo la ampicilina sódica se degrada a una velocidad rápida en soluciones concentradas más que en diluidas. Asimismo el diluyente afecta la estabilidad del fármaco al incrementar la fuerza iónica; por otro lado en formulaciones con amortiguador si éste no precipita y el fármaco sí, al llevarse a cabo la liofilización, no estarán en contacto lo que puede originar cambios en el pH que afectan la estabilidad y por último la pureza de la materia prima es importante debido a que muchas veces puede solubilizarse cuando se prepara la solución y al llevarse a cabo la liofilización cristalizar y no disolverse al momento de la reconstitución del producto.⁸

En 1991, la FDA recomendó en sus regulaciones que todos los productos existentes fueran esterilizados en forma terminal, a menos que existieran datos sobre el producto que demostraran que tal método no era viable. Pero como se tenía evidencia de que algunos productos esterilizados de esta forma habían sido rechazados, las empresas se vieron forzadas a realizar una evaluación. Las razones que encontraron para no seguir este método fueron: que el medicamento se degradaba debido a temperaturas altas; había cambios en los atributos físicos del producto, efectos adversos en la integridad del recipiente cerrado, generación de lixiviantes en el recipiente y contaminación de partículas.¹⁷ Además, algunos fabricantes que utilizaban el proceso aséptico encontraron el costo de la esterilización terminal demasiado alto. A pesar de lo anterior,

aún no se ha tomado una decisión final sobre este asunto debido a que estas razones no son del todo válidas para la FDA, y a que la esterilización terminal proporciona de todas maneras un alto grado de aseguramiento de esterilidad.¹⁷

En los últimos años varias compañías farmacéuticas han estado evaluando la posibilidad del uso de la tecnología de barrera para minimizar el contacto entre el personal, los productos estériles y superficies en la fabricación aséptica de medicamentos y con esto aumentar la seguridad del llenado en comparación con el uso de cuartos limpios.²⁰

Aunque estos sistemas se han venido usando desde la mitad de los 1980's como espacios limpios en los cuales se llevan a cabo pruebas de esterilidad. Estos sistemas pueden definirse como espacios cerrados equipados con filtros HEPA que permiten manipular elementos de prueba usando guantes flexibles que comprenden parte de la pared del aislador, estos sistemas requieren contar con altos niveles de esterilidad.³

Cuando se emprendió el proyecto para utilizar este tipo de tecnología para la manufactura de productos estériles, se tenían como objetivos que estos sistemas: disminuyeran la biocarga al reducir personal en el área de llenado, mantener un ambiente que asegurara la esterilidad del producto de al menos 10^{-6} unidades, reducir costos, y que se tuviera un fácil manejo y flexibilidad en el sistema. El concepto inicial de la tecnología de barrera fué solo el mantener un flujo laminar por encima de los viales en el llenado, guantes que permitieran acceso al

producto y un relativo despeje de la línea de llenado, pero con el desarrollo de esta tecnología se busco mejorar ésto y buscar la manera de esterilizar el sistema de forma continua y hacerlo mas seguro.²⁸

El futuro de esta tecnología de barrera ha llamado la atención a las empresas proveedoras de equipo, aunque no existe todavía una uniformidad de criterios respecto a la fabricación de estos sistemas, debido a argumentos confusos y conflictivos del proveedor con respecto a las capacidades de la barrera.

Además existe un escepticismo por parte de la industria farmacéutica debido a que hay poca información acerca de estos sistemas y existen dudas de su aceptación por parte de la FDA, lo que de alguna manera ha retrasado la implementación de esta tecnología.¹

Las ventajas en cuanto a costos de la tecnología de barrera supera en gran medida a los cuartos limpios convencionales: el costo de la arquitectura y sistemas de ingeniería requeridos son abatidos, debido a la reducción del espacio de operación crítico, hay mayor productividad al requerirse menos personal y el costo de la esterilización de uniformes es menor. Por otro lado algunas industrias no estan muy convencidas, debido a que se cuestionan sobre las adaptaciones que necesitan para cambiar sus cuartos limpios a estas áreas y el costo de las mismas, se preguntan si conviene a sus intereses la inversión inicial.⁵

Las barreras utilizan esterilizantes gaseosos como son: Vapor de peróxido de hidrógeno (aunque está bastante cuestionado

su uso debido a su corrosividad), formaldehído, ácido peracético/peróxido de hidrógeno y ozono.

Los materiales de la barrera de aislamiento deben resistir la esterilización para evitar la corrosión o la adsorción a superficies, se utiliza principalmente acero inoxidable y PVC (se debe tener cuidado al utilizar este material porque se puede ver afectado por la temperatura utilizada en el proceso); si el esterilizante pasa a través de los filtros HEPA debe utilizarse fibra de vidrio en el medio del filtro cuando se use peróxido de hidrogeno y el armazón del filtro deberá ser de aluminio o acero inoxidable.

El control de partículas es crítico en el diseño de una barrera de aislamiento, los filtros deben permitir la supervisión de su funcionamiento, se revisarán con frecuencia los "guantes" del aislador para asegurarse de que no existen fugas que introduzcan biocarga al sistema. Los parámetros a controlar son: la temperatura, el nivel de humedad relativa, las alarmas y los sellos de las puertas, la presión diferencial, la concentración del esterilizante, la velocidad del aire y los indicadores biológicos.²⁰

Eli Lilly ha instalado recientemente un sistema que provee de una barrera de aislamiento con vapor de peróxido de hidrógeno durante el llenado. Las ventajas de este sistema son:

- Aumenta los límites de esterilidad de los tradicionales cuartos limpios al eliminar personal y equipo en la zona estéril.
- Mejora la eficiencia de las operaciones debido a un mejor

control en el ambiente.

-Ambiente seguro porque el peróxido de hidrógeno se descompone en agua y oxígeno, además los operadores no están en contacto con él lo cual incrementa también la seguridad para estos.

- Reducción de gastos de mantenimiento debido a que la zona que se debe mantener limpia y estéril es pequeña.

Inicialmente este sistema presentaba el problema de no contar con un método confiable de medición y monitoreo de los niveles de peróxido de hidrógeno dentro de la barrera de aislamiento. Actualmente ya se cuenta con un método utilizando el infrarrojo cercano, este sistema ya ha sido instalado y se está monitoreando para verificar que el método se valide y documente.¹⁶

V.3.-Normas relativas a la fabricación de productos estériles

En relación al control de proceso de productos estériles, deben considerarse los requisitos mínimos anotados a continuación.

Los productos con esterilización terminal deben prepararse en un ambiente clase 100000, siempre y cuando se tengan las medidas adecuadas para controlar la contaminación.

En cuanto a los productos parenterales, el llenado debe realizarse en un módulo de flujo laminar(flujo de aire sin turbulencia). Las formas farmacéuticas tales como ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles, deben procesarse en un ambiente clase 10000 antes de su esterilización terminal.

Los productos esterilizados por filtración, que implican el

manejo de materias primas y la preparación de soluciones, deben procesarse en un ambiente de clase 10000. También pueden procesarse en un ambiente clase 100000, siempre y cuando se tomen las medidas adecuadas para controlar la contaminación. El manejo y el llenado del producto deben llevarse a cabo en un área clase 100 con una zona circundante clase 100 ó 10000, antes de la filtración y después de la esterilización por filtración.

El manejo de las materias primas y todos los demás procesos para los productos estériles sin esterilización terminal preparados por procesos asépticos a partir de materias primas estériles, deben realizarse en áreas clase 100, con una zona circundante clase 100 ó 10000.

Antes del proceso de esterilización, deben tomarse las precauciones necesarias en las áreas donde se preparan el producto no estéril, los materiales en proceso y el recipiente con su dispositivo de cierre, para controlar la contaminación microbiológica.

El tiempo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización, o filtración a través de una membrana de retención de bacterias, debe ser corto. También debe fijarse un tiempo máximo permisible para cada producto tomando en cuenta su composición y el método de almacenamiento establecido.

V.4.-Normas del proceso de esterilización

Cada ciclo de esterilización por calor debe ser medido con equipo que proporcione exactitud y precisión adecuadas; y estos datos deben formar parte de la historia de fabricación. Pueden usarse

indicadores químicos o biológicos, aunque no tomarán el lugar del control físico.

Debe establecerse el tiempo de esterilización para cada patrón de carga en base a estudios de validación.

Debe emplearse aire limpio para la fase de enfriamiento de después de esterilizar el material de acondicionamiento vacío para evitar que exista una recontaminación de dicho material.

V.4.1.- Esterilización por calor húmedo

Esta es conveniente sólo para materiales humectables y soluciones acuosas. Deben controlarse las temperatura y presión durante el monitoreo del proceso. Normalmente, la temperatura registrada en el interior del autoclave debe ser independiente de la controlada mediante termopares, por lo que el equipo debe contar, aparte de un termostato, con un medidor de temperatura. Los instrumentos de medición en un autoclave deben estar calibrados.

V.4.2.- Esterilización por calor seco

El proceso debe incluir circulación de aire dentro de la cámara y una presión positiva sin variaciones para impedir la entrada de aire no limpio. Si se suministra aire, éste debe haber pasado a través de un filtro de retención de microorganismos. Cuando este proceso de esterilización se emplea para remover pirógenos, es necesario llevar a cabo pruebas de control usando endotoxinas en cada corrida de esterilización.

V.4.3.- Esterilización por radiación

Debe ser usada principalmente en productos y materiales sensibles a temperaturas altas. Muchos medicamentos y algunos materiales

son sensibles a la radiación, por lo que este método sólo está permitido cuando ha sido confirmada experimentalmente la ausencia del efecto deteriorante en el producto. La radiación ultravioleta no es un método aceptable para la esterilización terminal porque puede causar daños a nivel genético a los operadores.³⁶

Actualmente muchas materias primas y producto terminado ha sido esterilizados terminalmente con la radiación gamma, este método ofrece ventajas como: el nulo contacto con el personal debido a que se lleva a cabo en una cámara de irradiación, como no se requiere considerar la difusión del gas dentro del producto pueden utilizarse multiples capas de empaque, no requiere de tiempo de aereación debido a que el sistema de dosimetria nos indica en minutos la dosis aplicada al producto y no deja residuos ni imparte ninguna radiactividad al producto y reduce los niveles de endotoxina.

Existen regulaciones concernientes a este tipo de esterilización: la mayoría de las materias primas no presenta problemas con este tipo de radiación, pero el fabricante debe demostrar que el material despues de ser irradiado está en condiciones óptimas de uso. En cuanto a los colorantes FD&C, el uso de este método se limita a los colorantes inorgánicos debido a que los orgánicos son susceptibles a este tipo de radiación. Se debe investigar acerca de los conservadores de las formulaciones antes de usar este método ya que una falla a este respecto disminuirá la protección del producto a la contaminación y por último la mayoría de los productos terminados liofilizados

responden bien a este tipo de radiación, pero los productos que contienen agua presentan el problema de ser fuente de radicales libres lo que restringe su uso.³²

V.4.4.- Esterilización por óxido de etileno

Varios gases pueden ser usados para esterilizar; el más común es el óxido de etileno, el cual debe ser utilizado sólo cuando ningún otro método sea practicable y cuando el gas no tenga efectos dañinos sobre el producto. Para su manejo se debe contar con equipo e instalaciones especiales debido a que el óxido de etileno es altamente explosivo en forma pura; si no se cuenta en el departamento de control de calidad con los requisitos anteriores, se usa un estándar diluido en gases biológicos inertes, como el anhídrido carbónico, para obtener una mezcla no flamable. El gas obtenido también es tóxico, pero no explosivo.

En el proceso de esterilización por óxido de etileno deben observarse los siguientes requisitos mínimos: el almacenamiento y la fabricación de los materiales a procesar se debe hacer a una humedad relativa superior al 40%, ésto se basa en el hecho de que el agua facilita las reacciones proteicas que se requieren en las reacciones de alquilación. Una humedad relativa menor a un 30% reduce rápidamente la actividad antibacteriana del gas; la humedad relativa en la cámara debe ser de 50-60%, y debe mantenerse un período de humidificación de 60 minutos ya que usualmente los materiales que se esterilizan están envueltos, por lo que existen barreras a la difusión de la humedad, la humedad

relativa más alta que la óptima(33%) favorece la penetración del gas. Para envolver los objetos a esterilizar solamente deben utilizarse materiales (papel y polietileno) que faciliten una buena y rápida permeación de la humedad, el gas y el aire, no debe usarse nylon ni papel celofán, el grosor del material envolvente es otro factor importante, por lo que debe ser determinado en la validación del proceso; es necesario evitar concentraciones altas de gas y de humedad relativa, que tenderían a facilitar la formación de residuos tóxicos.

La concentración de óxido de etileno necesario para esterilizar está directamente relacionada con la presión de la mezcla utilizada. Generalmente se considera que la mínima concentración efectiva es 400 mg/litro de volumen de la cámara para un período mínimo de exposición de 6 horas. La temperatura más adecuada para la esterilización es 55°C. Tal temperatura no tendrá un efecto adverso sobre la mayoría de los materiales.

El tiempo de aeración de los materiales debe ser suficiente para garantizar la reducción de cualquier gas residual y de sus productos de reacción a los límites de aceptación. Esto es: etilenglicol, no más de 100 ppm; etilenclorhidrinas, no más de 1 ppm, y óxido de etileno, no más de 1 ppm. Estos límites deben estar indicados en las especificaciones de esterilización.

Es necesario monitorear la temperatura, presión, humedad relativa y concentración del gas en cada ciclo de esterilización por medio de los instrumentos del equipo.

Cada ciclo de esterilización debe ser monitoreado con

indicadores biológicos. Se utilizan por lo común tiras con esporas de *Bacillus subtilis* Var y *niger*, que son colocados en los lugares donde el gas accede con mayor dificultad, en un número suficiente no inferior a 10 tiras, de acuerdo al patrón de carga correspondiente. Debe certificarse el ciclo para cada patrón de carga.

V.4.5.- Esterilización por filtración

Ciertas soluciones o líquidos que no pueden esterilizarse en el recipiente final, por lo que deben ser filtradas a través de un filtro esterilizante con tamaño de poro de 0.22 micras, y recibirse en recipientes previamente esterilizados. Tales filtros pueden retener bacterias, pero no todos los virus (ni micoplasma), por lo que debe contemplarse en el proceso de filtración algún grado de tratamiento por calor.

Debido al riesgo que implica esterilizar un producto por filtración, es conveniente utilizar una doble capa de filtros o una doble filtración. Además debe realizarse lo más cerca posible al punto de llenado. No deben usarse filtros que desprendan fibras, por lo que los filtros que contienen fibras de asbesto deben ser excluidos.³⁶

La integridad del filtro deberá chequearse mediante un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja al inicio y al final de la filtración, la cual se efectúa humedeciendo el filtro y aplicando gas a presión en la parte no estéril del sistema, conforme se aumenta la presión del gas, en algún momento éste se desalojará en forma de burbujas si la descarga del filtro se

conecta a un tubo sumergido en agua. La presión a la cual es expulsado el líquido de los poros más grandes se llama punto de burbuja, que es indicativo de la integridad del sistema.

El mismo filtro no deberá usarse por más de un día de trabajo, a menos que tal uso haya sido validado. El filtro no debe afectar al producto al remover ingredientes de éste o al liberar partículas.⁷

La prueba de integridad del filtro es un paso crítico en la filtración aséptica. Existen varios métodos para esta prueba; entre ellos, la prueba de punto de burbuja ya mencionada, la de mantenimiento de presión y la de flujo hacia adelante.

En la prueba de flujo hacia adelante se aplica presión de gas en el lado de la membrana húmeda, lo que causará burbujas que aparecen en el lado de menor presión del filtro antes que el punto de burbuja sea alcanzado, este método responde a la ley de Henry.

El método de intrusión de agua permite la prueba en línea de la integridad de un filtro hidrofóbico sin necesidad de usar alcohol u otros solventes potencialmente contaminantes, los valores de esta prueba se correlacionan con la capacidad de retención de microorganismos del filtro.

Esta prueba puede llevarse a cabo por vía automatizada lo cual elimina los errores subjetivos de una determinación manual.²⁹

Otros pasos de importancia son la determinación y la estandarización de las medidas de los poros del filtro, la

validación de la esterilización por vapor de los filtros en los cartuchos, y la validación de los filtros para la remoción de virus y endotoxinas.

La FDA requiere la validación del proceso de filtración estéril y exige que se verifique que el filtro usado pueda retener 10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) de *Pseudomonas diminuta* por cm^2 de superficie de filtro bajo condiciones de manufactura, tomando en cuenta la biomasa de la solución a filtrar, el rango de viscosidad, la velocidad del fluido, temperatura, tiempo de filtración, y otras.

Se recomienda una valoración de los principios activos y los conservadores antes y después de filtrar el producto debido al potencial de adsorción de los medicamentos y agentes conservadores antimicrobianos en la superficies de los filtros de membrana.³¹

CAPITULO VI.- CONTROLES DE CALIDAD PARA PRODUCTOS INYECTABLES

Las pruebas de control de calidad tienen por objeto proporcionarnos la certeza de que un producto ha sido fabricado de manera correcta, al igual que la seguridad de que el producto ya envasado va a cumplir con sus especificaciones.

A continuación se llevará a cabo una descripción de las pruebas que se efectúan a los productos inyectables y al final de este capítulo se incluyen los formatos de pruebas correspondientes a los inyectables de pequeño volumen, gran volumen y polvos estériles para reconstituir.

VI.1.- Verificación del volumen

Es importante que el recipiente contenga el volumen especificado; en todos los casos, el recipiente puede contener volumen mayor para facilitar la extracción y la administración del producto, de acuerdo a los lineamientos oficiales.³⁵

VI.2.- Hermeticidad

Es importante verificar la integridad del cerrado de los recipientes de los productos inyectables, ya que pueden presentarse problemas en la estabilidad del principio activo y en la esterilidad del producto. En la industria farmacéutica se utilizan varios métodos de prueba para tal efecto. En cada caso los métodos de prueba dependen del tipo de procesamiento del producto.

Los métodos de procesamiento más comunes que se mencionan presentan cada uno riesgos a la integridad de los recipientes.

En el procesamiento aséptico se usa un sistema de vacío

parcial, o bien, se realiza a altas temperaturas, lo que ocasiona que se formen presiones externas y el tapón de goma de los frascos se expanda o contraiga, afectando así la integridad del sello.

En la esterilización terminal por vapor, el ciclo de la autoclave crea una mayor presión externa en el recipiente durante el calentamiento y mayor presión interna durante el enfriamiento, lo que crea una capa sobrepuesta de gas dentro del recipiente; por consiguiente, la presión dentro del frasco es mayor que la exterior, y esto puede afectar la integridad del recipiente.

La liofilización se realiza congelando en varias etapas el producto no sellado; el producto se deshidrata incrementando la temperatura y la presión al inyectar gas nitrógeno. Estas condiciones provocan vacío dentro del frasco, una capa sobrepuesta de gas y temperaturas muy altas, que pueden afectar las propiedades elastoméricas del tapón.

Por último, el proceso de llenado con polvos estériles, es un proceso difícil de controlar, ya que partículas del polvo se pueden adherir al cuello del frasco. Dichas partículas pueden crear canales entre el tapón de goma y la superficie de vidrio, lo que puede provocar que el sellado del frasco no se lleve a cabo de manera correcta; y si este canal se extiende dentro del frasco, habrá pérdida de la integridad del producto.

Las pruebas de integridad incluyen métodos físicos y microbiológicos.

VI.2.1.-Pruebas Físicas.

a).- Pruebas de inmersión en tinte o en sales/surfactantes en busca de la presencia de fugas. Para este tipo de pruebas se sumerge la muestra a probar en un recipiente con colorante o sal/surfactante, se presuriza la cámara y se observa el frasco en busca de presencia de tinte o sal.

b).-Pruebas de disminución de presión o vacío en las cuales se monitorean los cambios de presión dentro del contenedor o dentro de la cámara que contiene la muestra.

c).- Pruebas de detección de fugas de gas mediante un instrumento que es colocado dentro o fuera de la muestra.

VI.2.2.- Métodos microbiológicos

Para asegurar que el proceso de llenado se esta realizando adecuadamente y no hay fallas en hermeticidad se lleva a cabo una validación; realizando la operación de llenado de los contenedores con medio de cultivo y la integridad es verificada por la ausencia de crecimiento microbiano. Se puede utilizar un aerosol que contiene microorganismos de prueba y rociar la muestra o someter la muestra a un esfuerzo físico, por ejemplo la centrifugación, incubar la muestra y observar si existe crecimiento microbiano. El llenado con medios de cultivo deberá repetirse a intervalos regulares cada seis meses y/o cuando los siguientes hechos ocurran: antes de proceder al llenado aséptico con una nueva máquina o de un nuevo producto; cuando se produzcan cambios sustanciales, tales como modificaciones en el equipo que esté en contacto directo con el producto; modificaciones que

afecten la calidad del área de llenado; cambios relevantes en el personal de la línea de llenado, o después de un largo período de vacaciones del personal. Cuando la validación se lleva a cabo con éxito el llenado se realiza ya con el producto y son tomadas muestras para incubarlas y así probar su hermeticidad, comúnmente la prueba de esterilidad podría interpretarse como una prueba de hermeticidad. Los métodos microbiológicos pueden ser útiles para probar la integridad de los recipientes, pero al igual que en los métodos físicos pueden presentarse fallas inherentes a su ejecución. Además, en las pruebas microbiológicas persiste una duda adicional respecto de los resultados: pueden dar lugar al registro de falsos positivos causados por un mal manejo aséptico durante la prueba o por el empleo de ambientes no adecuados.

Los microorganismos generalmente encontrados en las pruebas microbiológicas de integridad, y que por consiguiente han sido adoptados como microorganismos de prueba, son: *Aspergillus niger*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Clostridium sporogenics*, *Escherichia coli*, *Micococus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcesens* y *Staphylococcus epidermilis*. Se han elegido el tioglicolato y el digerido de caseína de soya como medios de cultivo estándar porque en ellos tiene lugar un crecimiento microbiano óptimo.⁹

Algunas compañías farmacéuticas utilizan el método de "headspace" para evaluar la integridad de sus productos. En este método se evalúan las fugas por la determinación de oxígeno en la muestra, lo que nos indica que aire del medio ambiente ha entrado

en el producto y por consiguiente podrá existir contaminación.

VI.2.3.- Método *Headspace*

Para este análisis se utiliza un cromatografo de gases equipado con conductividad térmica y una columna empacada con molécula malla 5 A con temperaturas de 150°C, 50°C y 200°C de inyector, columna y detector respectivamente y una jeringa especial para muestrear gases, como estándar puede ser utilizada una muestra de aire del ambiente, se inyectan en el equipo el estándar y la muestra obteniendose los cromatogramas y áreas correspondientes. Se calcula el porcentaje de oxígeno relacionando las áreas y el porcentaje de oxígeno en el aire. Donde 0.21 corresponde a la cantidad de oxígeno en el aire.

Este método es útil para fármacos que son sensibles al oxígeno, además este método no depende de la capacidad visual humana en el uso de colorantes o turbiedad microbiológica y el método resulta ser bastante limpio y rápido.

Por último el método ideal para verificar la integridad de los recipientes en la industria farmacéutica deberá adecuarse a las necesidades y posibilidades de cada manufactor.⁴²

VI.3.- Prueba de seguridad

Durante la fabricación o almacenamiento del producto existen posibilidades de que este desarrolle algún grado de toxicidad que no involucra a la que pueda poseer el principio activo por sí mismo, la prueba farmacopeica de seguridad permite detectarlo. La prueba es satisfactoria cuando los animales mantienen sus

condiciones iniciales.

VI.4.- Prueba de pirógenos

Los conejos muestran un aumento de temperatura ante la presencia de agentes pirógenicos al igual que el hombre y esta característica es utilizada para realizar esta prueba.³⁵

VI.5.- Endotoxinas bacterianas

Las endotoxinas bacterianas son producidas dentro del microorganismo y al ser destruido son liberadas causando efectos adversos al ser introducidas a un organismo. Esta prueba es cuantitativa porque nos permite conocer la concentración de la endotoxina.⁴¹

Las endotoxinas son críticas en el control de calidad de la manufactura de productos parenterales por sus vastos efectos fisiológicos y por su potencial efecto en la salud humana. La guía de validación de la FDA de la prueba de lisado de amebocitos de *Limulus* resume la determinación de los límites de prueba de producto terminado y puede ser aplicado también para principios activos y excipientes.

Si se desea establecer un límite de tolerancia de un producto no reportado en la literatura se debe determinar individualmente para cada componente de la formulación y sumarlos para obtener el del producto final.⁴³

VI.6.- Sustancias adicionadas

Son sustancias que nos ayudan en la conservación, estabilidad o modifican propiedades del producto, su valoración es importante para asegurar su inocuidad y eficacia.⁴¹

VI.7.- pH

En general el pH de los productos inyectables debe ser cercano a la neutralidad, aunque varía de acuerdo a la preparación debido a la necesidad de conservar el principio activo.³⁵

VI.8.- Inspección del producto

Es importante la inspección de los recipientes --frascos o ampollitas-- que contienen el producto porque elimina aquellos que alojan escamas de vidrio, partículas extrañas, partículas negras que resultan de sustancias quemadas al sellar las ampollitas. Si se lleva a cabo la revisión visual deberá realizarse un programa de capacitación para el personal, un programa de actividades que prevenga la fatiga visual del mismo, así como procedimientos para evaluar la contaminación por partículas en productos liofilizados, soluciones no transparentes, productos en envases oscuros y polvos. En la revisión electrónica las máquinas revisadoras detectan las partículas y separan las piezas contaminadas. Se debe anotar en la orden de manufactura los parámetros de sensibilidad, el número de piezas aprobadas y rechazadas.¹⁰

VI.9.- Pruebas de esterilidad

La prueba de esterilidad es parte esencial del control de calidad en la industria farmacéutica. Se fundamenta en la detección en medios de cultivo adecuados de formas viables de microorganismos que son contaminantes de los productos estériles.³⁵

VI.10.- Empacado

Se debe realizar una verificación visual del correcto estado del

producto empacado. Las muestras del producto cuyo empaque no cumpla con este requisito se han de separar y se registra su número en la historia del producto.

Se estan desarrollando empaques de manera que reduzcan los costos empleando minibolsas congeladas listas para usarse y en un futuro se contará con jeringas congeladas para uso inmediato.³⁰

PRODUCTO: INYECTABLES DE PEQUEÑO VOLUMEN

LOTE: _____ FECHA DE ANALISIS: _____ CANTIDAD: _____
 CODIGO: _____ ANALISTA: _____ PRESENTACION: AMPOLLETA
 REVISOR: _____

TECNICA: FEUM y USP 23
 EDICION: 1994 y 1995.

PRUEBAS	LIMITES DE ACEPTACION	RESULTADO
Claridad y color de la solución.	Solución clara e incolora.	_____
pH	Se encuentra dentro del rango establecido en la monografía.	_____
Partículas extrañas	Solución libre de partículas extrañas.	_____
Hermeticidad	Cumple con la prueba.	_____
Variación de volumen	El volumen no debe ser menor al indicado en el marbete y no exceder la tolerancia especificada en la monografía correspondiente.	_____
Ensayos de identidad	La muestra corresponde a un estándar analizado bajo las mismas condiciones.	_____
Valoración	Se encuentra dentro de los límites establecidos.	_____
Pirógenos	Cumple con la prueba.	_____
Esterilidad	No se observa desarrollo microbiano.	_____
Seguridad	Cumple con la prueba.	_____
Endotoxinas bacterianas.*	La concentración de la endotoxina no excede a la especificada en la monografía.	_____
Sustancias adicionadas.*	Se encuentra dentro de los límites establecidos.	_____

* Cuando lo especifique la monografía.

PRODUCTO: INYECTABLES DE GRAN VOLUMEN

LOTE: _____ FECHA DE ANALISIS: _____ CANTIDAD: _____
 CODIGO: _____ ANALISTA: _____ PRESENTACION: FCO. MAS DE 100 mL.
 REVISO: _____

TECNICA: FEUM y USP 23
 EDICION: 1994 y1995.

PRUEBAS	LIMITES DE ACEPTACION	RESULTADOS
Claridad y color de la solución.	Solución clara e incolora.	_____
pH	Se encuentra dentro del rango establecido en la monografía.	_____
Partículas extrañas	Solución libre de partículas extrañas.	_____
Hermeticidad	Cumple con la prueba.	_____
Variación de volumen	El volumen no debe ser menor al indicado en el marbete y no exceder la tolerancia especificada en la monografía correspondiente.	_____
Ensayos de identidad	La muestra corresponde a un estándar analizado bajo las mismas condiciones.	_____
Valoración	Se encuentra dentro de los límites establecidos.	_____
Pirógenos	Cumple con la prueba.	_____
Esterilidad	No se observa desarrollo microbiano	_____
Seguridad*	Cumple con la prueba.	_____
Sustancias adicionadas.*	Se encuentra dentro de los límites establecidos.	_____
Endotoxinas bacterianas.*	La concentración de la endotoxina no excede a la especificada en la monografía.	_____

*Cuando lo especifique la monografía.

PRODUCTO: POLVO PARA RECONSTITUIR

LOTE: _____ FECHA DE ANALISIS: _____ CANTIDAD: _____
 CODIGO: _____ ANALISTA: _____ PRESENTACION: FCO. VIAL
 REVISO: _____

TECNICA: FEUM. y USP 23
 EDICION: 1994 y1995.

PRUEBAS	LIMITES DE ACEPTACION	RESULTADOS
Aspecto y color de la solución o suspensión.	Sol. o suspensión libre de partículas extrañas.	_____
pH	Se encuentra dentro del rango establecido en la monografía.	_____
Partículas extrañas	Polvo libre de partículas extrañas.	_____
Hermeticidad	Cumple con la prueba.	_____
Variación de peso	El peso de la muestra no debe ser menor al indicado en el marbete y no exceder la tolerancia especificada en la monografía correspondiente.	_____
Ensayos de identidad	La muestra corresponde a un estándar analizado bajo las mismas condiciones.	_____
Valoración	Se encuentra dentro de los límites establecidos.	_____
Pérdida al secado*	Cumple con los límites establecidos en la monografía.	_____
Agua*	Cumple con los límites establecidos en la monografía.	_____
Esterilidad	No se observa desarrollo microbiano	_____
Pirógenos	Cumple con la prueba.	_____
Seguridad	Cumple con la prueba.	_____
Endotoxinas bacterianas *	La concentración de la endotoxina no excede a la especificada en la monografía.	_____

* Cuando lo especifique la monografía.

CONCLUSIONES

1.- Actualmente se cuenta con técnicas que permiten la solubilización de fármacos que en el pasado no se podían utilizar para la formulación de parenterales, pero aún no son un éxito total, todavía se evalúa no sólo su efectividad sino también el costo y la seguridad de dichas técnicas. Si los estudios brindan resultados satisfactorios; en un tiempo se puede abrir un gran campo en el desarrollo de formulaciones para esta vía de administración, además estas técnicas también enfocan el problema de minimizar la irritación y el dolor generados al ser aplicados estos medicamentos.

2.- Las áreas de trabajo en la industria farmacéutica no han cambiado mucho a través de los años, lo que sí ha cambiado son los instrumentos de medición utilizados en el monitoreo de dichas áreas, son más modernos e incluso cuentan con alarmas que nos alertan en caso de fallas.

3.- El proceso de obtención de agua para uso farmacéutico es una parte fundamental para obtener productos de calidad, por lo que se debe conocer todo acerca del sistema de purificación, incluso cual es la fuente de alimentación del sistema, además se debe tener información de cada uno de los elementos que lo componen; pero ante todo llevar un adecuado control de los datos obtenidos de los análisis que representan información valiosa para la toma de decisiones y resolución de fallas.

Actualmente se encuentran en el mercado sistemas para purificación de agua muy completos y que brindan seguridad. Sin embargo, es necesario llevar a cabo un adecuado control de estos sistemas para obtener los resultados deseados.

4.- La limpieza del equipo ha adquirido gran importancia en el proceso de fabricación y se ha convertido en una operación que requiere de estricto control y que demanda que se asegure no solo la ausencia de principio activo del producto fabricado con anterioridad, sino también ausencia de los agentes limpiadores, lo que también obliga a contar con equipo cada vez más moderno que permita el adecuado control de este parámetro.

5.- Cada empresa utiliza un método de fabricación del producto ya sea procesamiento aséptico o esterilización terminal de acuerdo a sus necesidades y posibilidades, el éxito depende de los cuidados con que se maneje esta metodología. Actualmente la posibilidad de utilizar barreras que aislen el llenado de productos estériles podría ser de gran utilidad debido al aumento en la seguridad de este proceso y de alguna manera el método de procesamiento aséptico sería mas aceptable y se podrían incluir los fármacos que se ven afectados por la temperatura. Se requiere que la industria se informe más acerca de los beneficios y desventajas de esta tecnología para tomar decisiones acerca de la posibilidad de reemplazo de los cuartos limpios.

6.- Las pruebas de hermeticidad y esterilidad estan relacionadas en algunos aspectos ya que ambas fueron diseñadas para detectar fallas durante el proceso de fabricación que puedan llevar a contaminación del producto. Resultados satisfactorios en ambas nos brindan la seguridad de que el proceso se realizó de forma adecuada. Existen varios métodos para evaluar la hermeticidad, cada empresa puede utilizar el que convenga a sus posibilidades e incluso combinarlos y mejorarlos para obtener resultados más confiables.

7.- Se estan tratando de disminuir los costos y el tiempo en el empaclado con el desarrollo de empaques que permitan el uso inmediato del producto, además el consumidor se beneficia con esto porque se disminuyen posibles contaminaciones del producto al evitar manipulación del producto para su administración.

8.- La calidad de un producto es determinada no solo por la avanzada tecnología o la calidad de sus materiales, el personal es fundamental, por lo que se debe crear conciencia en ellos sobre lo que su adecuado desempeño significa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Agalloco James. "Opportunities and Obstacles in the Implementation of Barrier Technology". En: Journal of Pharmaceutical science & Technology. Vol.49;No.5; Septiembre- Octubre 1995.
- 2.-Agalloco James. "Qualification and Validation of Enviromental Control Systems". En: Journal of Pharmaceutical Sciences & Technology. Vol.50; No. 5; Septiembre- Octubre 1996.
- 3.- Akers James E., Agalloco James, Kennedy Collen. "Experience in the Design and Use of Isolator Systems for Sterility Testing". En: Journal of Pharmaceutical Sciences & Technology. Vol. 49; Mayo- Junio 1995.
- 4.- Asociación Farmacéutica Mexicana. FDA Guide to inspections of validation of cleaning processes. Julio, 1993.
- 5.-Brader William R., Hsu Robert P.E. y Lorentz Beth J. "Impact of Implementing Barrier Technology on Existing Aseptic Fill Facilities". En: Pharmaceutical Engineering. Marzo-Abril 1995.
- 6.- Briseño Sarmiento Moisés. Producción de agua para inyectables. Tesis, Fac. Química/UNAM, 1992.
- 7.- Castro Serrano Daniel. Control de calidad de materiales de

ESTAS TESIS NO DEBEN SALIR DE LA BIBLIOTECA

empaque para productos farmacéuticos. Tesis, Fac. Química/UNAM, 1991.

8.-Chilamkurti Rao N. "Formulation Development of Frozen Parenteral Dosage Forms". En: Journal of Parenteral Sciences & Technology. Vol.46; No.4; Julio- Agosto 1992.

9.- Chrai Suggy, Heffernam Gayle, Myers Ted. "Glass Vial Container-Closure Integrity Testing an Overview". En: Pharmaceutical Technology. Septiembre 1994.

10.- CIPAM. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación en Operaciones de Producción de Parenterales. Primera edición 1998.

11.- Collentro William. "USP Purified Water Systems: Discussion of Pretreatment, Part II". En: Pharmaceutical Technology. Mayo 1994.

12.- Collentro William. "USP Purified Water Systems: Discussion of Ion Exchange. Part I". En: Pharmaceutical Technology. Septiembre 1994.

13.- Collentro William. "USP Purified Water Systems - Case Histories, Part I". En: Pharmaceutical Technology. Septiembre 1996.

14.- Collentro William. "USP Purified Water Systems - Case

Histories, Part II". En: Pharmaceutical Technology. Octubre 1996.

15.- Cooper Douglas W. "Cleaning Aseptic Fill Areas". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 20; No. 2; Febrero 1996.

16.- Crozier David, Lang Gary, Ananth Seetha. "On- Line Analysis of Vapor Hidrogen Peroxide for Isolation Barrier Technology". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 20; No. 11; Noviembre 1996.

17.-Forticinio H. "Sterility Assurance Drives FDA" En: Pharmaceutical Technology. Vol.18; No. 3; Marzo 1994.

18.- Fourman Gary L., Mullen Michael V. "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 17, No. 4, Abril, 1993.

19.- Gavlick Walter K., Ohlemeier Lane A., y kaiser Herbert. "Analytical Estrategies for Cleaning Agent Residue Determination." En: Pharmaceutical Technology. Vol. 19; No. 3; Marzo 1995.

20.- Hass Paul J. "Engineering Design Considerations for Barrier Isolation Systems" En: Pharmaceutical Technology. Vol. 19; No.2; Febrero 1995.

21.- Hwang Ruey-Ching, Kowalski Donna L. "Process Design and Data Analysis for Cleaning Validation". En: Pharmaceutical Technology. Enero, 1997.

22.-Irie Tetsumi y Uekama Kaneto. "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins.III. Toxicological Issues and Safety Evaluation. En: Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.86; No. 2; Febrero 1997.

23.-Jenkins K.M., Vanderwielen A.J., Amstrong J.A., Leonard L.M. "Application of Total Organic Carbon Analysis to Cleaning Validation". En: Journal of Pharmaceutical Science & Technology. Vol. 50; No.1; Enero- Febrero 1996.

24.-Krishnamurthy Rajesh and Janice A. Lumpkin. "Stability of Proteins during Manufacture and Release from Biodegradable Polymers". En: Pharmaceutical Technology. Febrero de 1998.

25.-Laska Dennis A., Williams Patricia D. Reboulet John T. "TAHE L6 Muscle Cell Line as a Tool to Evaluate Parenteral Products for Irritation." En: Journal of Parenteral Sciences & Technology. Vol.45; No.2; Marzo-Abril 1991.

26.- Le Blanc Destin A., Danforkh Douglas D., Smith James M. "Cleaning Technology for Pharmaceutical Manufacturing". En: Pharmaceutical Technology. Octubre 1993.

27.- Loftsson Thorsteinn y Brewster Marcus. "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization". En: Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 85; No. 10, Octubre 1996.

28.-Lyefjord Jack P., Hass Paul J., Melgaard Hans L. y Pflug Irving. "The Potencial For Use of Steam at Atmosferic Pressure to Decontaminate or Sterilize Parenteral Filling Lines Incorporating Barrier Isolation Technology". En: Journal of Pharmaceutical Sciences & Technology. Vol.49; No.5; Septiembre-Octubre 1995.

29.-Meltzer Theodore, Jornitz Maik y Waibel Peter J. "Current Views of Present Integrity Testing Practices". En: Pharmaceutical Technology. Abril 1995.

30.- Michael J., Nail Steven L. "Top 10 Current Technical Issues in Parenteral Science". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 18; No. 5-8, mayo-agosto, 1994.

31.- Mouwen Herman C., Meltzer Theodore H. "Sterilizing Filters: Pore- size Distribution and The 1×10^7 / cm^2 Challenge" En: Pharmaceutical Technology. Vol. 17, Julio, 1993.

32.-Reid Brian D. "Gamma Processing Technology: An Alternative Technology for Terminal Sterilization of Parenterals". En: Journal of Pharmaceutical Sciences & Technology. Vol. 49; No. 2;

Marzo-Abril 1995.

33.- Reinholtz William. "Making Water for Injection with Ceramic Membrane Ultrafiltration". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 19, No. 9, Septiembre, 1995.

34.-Rohsner Dietmar y Serve Wilfried. "The Composition of Cleaning Agents for the Pharmaceutical Industry". En: Pharmaceutical Engineering. Marzo-Abril 1995.

35.- Secretaría de Salud. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Sexta edición, 1994.

36.- Secretaría de Salud. "Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSAI-1993. Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica". En: Diario oficial, 24 de Noviembre 1995.

37.- Sweetana Stephanie y Akers Michael J. "Solubility Principles and Practices for Parenteral Drug Dosage Form Development". En: Journal of Pharmaceutical Science & Technology. Vol. 50; No.5; Septiembre- Octubre 1996.

38.- Procedimiento para el análisis Fisicoquímico del sistema de agua para uso farmacéutico. Publicación de Schering-Plough, 1996.

- 39.- Szejtli J. "Cyclodextrins in Drug Formulations: Part I". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 15; No. 6; Junio 1991.
- 40.- Talsma H. y Crommelin D.J.A. "Liposomes as Drug Delivery Systems, Part I: Preparation. En: Pharmaceutical Technology Vol.16; No. 10; Octubre 1992.
- 41.- The United States Pharmacopeial Convention. USP XXIII The United States Pharmacopeia. 1995.
- 42.- Wang John, Chen Heidi, Busch Mark, Baldwin Patricia A. "Headspace Analysis for Parenteral Products: Oxygen Permeation and Integrity Test". En: Pharmaceutical Technology. Vol. 21, No.3, Marzo, 1997.
- 43.- Williams Kevin L. "Developing an Endotoxin Control Strategy for Parenteral Drug Substances and Excipients". En: Pharmaceutical Technology. Septiembre 1998.
- 44.- Zeller Andreas O. "Cleaning Validation and Residue limits: A Contribution to Current Discussions". En: Pharmaceutical Technology. Octubre 1993.