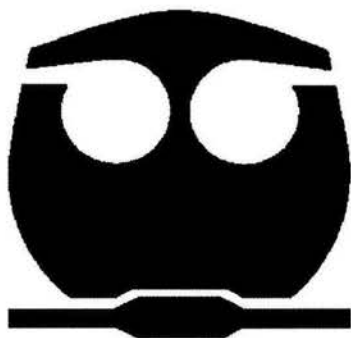


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ANÁLISIS DE LA PROBLEMÁTICA QUE
SE VIVE DURANTE LA FABRICACIÓN
DE INYECTABLES”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA
PABLO ALEJANDRO RAMÍREZ OBANDO**



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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:

Presidenta: María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal: José Jesús Alvarado Pérez

Secretario: Francisco García Olivares

1er suplente: Joaquín González Robledo

2do suplente: Raúl Lugo Villegas

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química,
UNAM, C.U., Av. Universidad 3000

Asesora: M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María del Socorro Alpizar Ramos', is written over a horizontal line.

Sustentante: Pablo Alejandro Ramírez Obando.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pablo Alejandro Ramírez Obando', is written over a horizontal line.

Si Dios existe, y como tengo la certeza de que es así, no tengo porque escribirle lo muy agradecido que estoy con El, que es Ella al mismo tiempo, para que se entere.

Dar gracias a la Máxima Casa de Estudios de nuestro país lo haré poniendo muy en alto su nombre donde sea que me encuentre, como testimonio de la educación en el libre pensamiento que aquí se promueve.

Estoy plenamente convencido que ningún ser humano puede afirmar que se hizo a sí mismo, sin ayuda, pues es sólo a partir de las relaciones que logramos nuestro desarrollo. Por esto, hoy reconozco que soy muy afortunado, pues debiese plasmar en esta hoja una enorme cantidad de nombres como tributo a su colaboración en mi preparación académica. Sin embargo temo pasar por alto a muchos de los que han colaborado en mi formación como persona, así que por favor si juntos hemos caminado y no encuentras tu nombre en estas hojas ten la certeza que esta grabado en mi corazón y es para siempre. Por todo, a todos infinitas gracias.

Este trabajo esta dedicado a mi Padre, gracias Papá por reafirmar tu compromiso con tu familia día con día, por tu lealtad a nosotros: tu esposa y tus hijos; por tu lucha incasable, y por tu fé.

A mi Madre, gracias Mamá por tu amor incondicional, por la paciencia, por educarnos en el Amor, en la Libertad; por fomentar la dignidad de tres niños que hoy luchan por encontrar la madurez sin temores.

A mis hermanitos, Pedro y Carlos Omar, por el tiempo compartido, por las noches de risas interminables, por el consuelo oportuno, por lo maravilloso que es contar con ustedes a pesar de los kilómetros que hoy nos separan. Para ustedes todo mi corazón, por ustedes todo mi ser.

A Tuula, por enriquecer con tu compañía nuestro hogar, y por mostrarnos nuevas formas de amar, de crecer, de vivir, de luchar.

A Deyanira, gracias por compartir conmigo la vida universitaria, por luchar conmigo, por creer en mí, pero sobre todo por enseñarme a amar plenamente, por ser mi compañera, mi cómplice constante, mi pareja. Siempre Amor, Siempre.

Al tío Chiquis, a la tía Malena, Chris y Luisito, por el ejemplo de paciencia y compromiso familiar, de lucha, tenacidad, y ambición.

A mis primos los Changos, por el tiempo compartido, por las noches de desvelo, por la amistad constante, a la tía Silvia y el tío Miguel por ser parte constante de nuestra historia.

A mis padrinos: Marthita y Adolfo, por fomentar nuestra preparación académica, por comprometernos a ser buenos estudiantes. Padrino, no le fallé.

A Misiones Servandus por la de-formación que libera, que cuestiona, que compromete. Aquí si que tengo una larga lista empezando por Licha, perdón la hermana Alicia Cea, por su fé en los jóvenes, por su paciencia, compromiso y el consejo constante. A Fr. Carlos Mendoza por ser uno de los más grandes locos que creen en el Amor y en el encuentro con el Otro que transforma, que sensibiliza, que seduce. A Fr. Eleazar, por acogernos, y promover nuestro desarrollo como seres

humanos en la fe. A toda la comunidad de la Candelaria, y claro, a toda la Banda que me ha enseñado a creer que otro mundo es posible en el amor, en la justicia, y en la libertad. (Laila, Arlette, Rodrix, Duende, Sergio, Licon, Estela, Anabel, Mónica, Víctor, Hugo, Paco, Mago, Tote, Italia, Jess, Robert, Ana Elena, Juan Pablo, Ian, Maye, Moi, Gorda, Picasso, los Candelos, Manuel, Adriana, G-naro, Stanford, Tere, Fer Trejo, Chequito, Gastón, Junior, y todos todos).

Para las comunidades de Sta. María Petapa, Marqués de Comillas, y las Cañadas, por hacernos sensibles, por abrirnos las puertas de su casa y compartir el pan de vida de sus comunidades, por mostrarnos la necesidad de crear nuevas lógicas de acumulación, por hacernos entender la necesidad de contar con profesionistas comprometidos con su momento histórico, por enseñarnos a esperar donde parece que no hay esperanza.

Para Adolfo y Rodrigo, por la amistad incondicional, gracias hermanos por compartir conmigo los años más recientes, sin ustedes definitivamente no me sentiría completo.

Para el Instituto Pedro de Córdoba, por terminar mi de-formación. Gracias Margarita por el camino compartido en la tierra de Neruda, por la paciencia y el apoyo. Gracias Fr. Gonzalo Ituarte por dar testimonio constante de compromiso y coherencia, por mostrar que la opción es por los pobres.

A la Maestra Ma. del Socorro Alpizar, gracias por su paciencia, por su compromiso constante e incansable con nuestra universidad y sus alumnos. Por promover nuestro desarrollo, y por dar testimonio que la química es mucho más que elementos, se requiere también de mucho corazón. Por enseñarnos, mil gracias.

**“Análisis de la problemática que se vive durante la fabricación de
inyectables”.**

Índice.

1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	8
3. Generalidades.	9
3.1 Antecedentes.	9
3.2 Evolución del proceso de fabricación.	11
3.3 Definiciones.	12
3.4 Clasificación de los inyectables.	13
3.5 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica.	14
3.6 Consecuencias asociadas a errores en la producción de inyectables.....	15
4. Normas que rigen la fabricación de esta forma farmacéutica.....	17
4.1 Norma Oficial Mexicana 059.....	17
4.1.1 Contenido del proyecto de norma.....	17
4.1.2 Lineamientos directamente relacionados con la producción de inyectables...	18
4.1.2.1 Organización de un establecimiento.....	18
4.1.2.2 Personal.....	19
4.1.2.3 Documentación.....	20
4.1.2.4 Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico Farmacéutica.....	21
4.1.2.5 Control de la fabricación.....	21
4.1.2.6 Equipos de fabricación.....	22
4.1.2.7 Manejo del producto fuera de especificaciones.....	22
4.1.2.8 Validación.....	22
4.1.3 Buenas Prácticas de Fabricación.....	23

4.2 Code of Federal Regulations, lineamientos obligatorios.....	23
4.2.1 Subparte A Provisiones Generales.....	24
4.2.2 Subparte B Organización y Personal.....	24
4.2.2.1 Sección 211.25 Calificación del personal.....	24
4.2.3 Subparte C Edificio e Instalaciones.....	24
4.2.4 Subparte D: Equipo.....	25
4.2.5 Subparte E: Control de componentes, contenedores y cierres.....	25
4.2.6 Subparte F: Controles de la producción y del proceso.....	26
4.2.7 Subparte G: Controles de empaque y etiquetado.....	26
4.2.8 Subparte H: Retención y distribución.....	26
4.2.9 Subparte I: Controles en laboratorio.....	26
4.2.10 Subparte J: Reportes y registros.....	27
4.2.11 Subparte K: Medicamentos devueltos y recuperados.....	27
4.3 ¿Cómo cumplir cGMPs?.....	27
5. Problemática inherente a la fabricación de inyectables.....	29
5.1 Análisis general de la fabricación de inyectables.....	29
5.1.1 Administración de materiales.....	29
5.1.2 Control de la documentación.....	31
5.1.3 Aseguramiento de calidad.....	31
5.1.4 Manejo de equipos e instalaciones.....	31
5.1.4.1 Preparación de instalaciones.....	33
5.1.4.2 Preparación del equipo.....	33
5.1.5 Manufactura del producto.....	36
5.1.5.1 Preparación de componentes de empaque.....	36
5.1.5.2 Preparación de componentes de plástico.....	37
5.1.5.3 Preparación de componentes de vidrio.....	38
5.1.5.4 Preparación del agua para fabricar inyectables.....	39
5.2 Análisis de la manufactura de los inyectables de bajo volumen más comunes..	42
5.2.1 Preparación de soluciones parenterales de bajo volumen.....	42
5.2.2 Preparación de suspensiones parenterales de bajo volumen.....	45

5.2.3 Preparación de un polvo estéril para reconstitución.....	51
5.2.4 Administración de personal.....	53
5.3 Validación, proceso indispensable en la fabricación de inyectables.....	53
5.3.1 Análisis de la fabricación a partir del proceso de validación.....	53
5.3.2 ¿Qué representa el proceso de validación?.....	54
5.3.3 Elementos del proceso de validación.....	55
5.3.4 Validación de procesos asépticos.....	58
5.3.5 Validación del proceso de esterilización.....	65
5.3.6 Validación del sistema de purificación de agua.....	66
5.3.7 Integrantes del programa de validación en la fabricación de inyectables.....	68
6. Propuestas.....	69
6.1 Considerar el uso de tecnología de barreras aislantes.....	69
6.1.1 Definiciones relacionadas.....	70
6.1.2 Instalaciones para llenado aséptico de polvos.....	71
6.1.2.1 Operación del sistema.....	71
6.1.2.2 Beneficios del sistema.....	72
6.1.3 Llenado aséptico de inyectables de bajo volumen.....	72
6.1.3.1 Operación del sistema.....	72
6.1.3.2 Algunas ventajas del sistema.....	73
6.1.4 Realidades sobre el uso de barreras aislantes.....	73
6.2 Incrementar la calidad de los PNO's.....	74
6.2.1 Redacción de un Procedimiento Normalizado de Operación.....	74
6.2.2 Elementos indispensables de un PNO.....	75
6.2.3 Proceso de redacción de procedimientos.....	76
6.3 Mantenimiento de validación de limpiezas.....	77
6.3.1 Mirada general a la validación de limpiezas.....	77
6.3.1.1 Determinación del alcance y límites de aceptación.....	78
6.3.1.2 Desarrollo y validación de procedimientos de muestreo y métodos analíticos.....	79
6.3.1.3 Diseño del proceso de validación y generación del protocolo.....	79

6.3.1.4 Dirigir la validación de la limpieza.....	80
6.3.1.5 Resumir los datos y generar un reporte final.....	80
6.3.2 Programa efectivo para mantenimiento de validación de limpiezas.....	81
6.3.2.1 Variabilidad del operador.....	81
6.3.2.2 Desgaste, reparación y programas de mantenimiento del equipo.....	82
6.3.2.3 Resultados potencialmente no representativos y programa de monitoreo...	83
6.3.2.4 Programa de expansión.....	84
6.3.2.5 Programa de mantenimiento, conclusión.....	85
7. Conclusiones.....	87
8. Bibliografía.....	89

1. Introducción.

El término parenteral (del Griego *para enteron* = junto a los intestinos), hace referencia a una vía de administración que no emplea el canal digestivo. Aunque el término es muy amplio y podría considerar aplicación tópica en ojos, oídos, y la piel, generalmente se emplea como sinónimo de preparados inyectables, esto es, aquellas especialidades farmacéuticas que se administran por debajo, dentro, y a través de tejidos y compartimentos; éstos son los de nuestro interés.

Con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) las preparaciones inyectables son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para introducirse al organismo parenteralmente, por diferentes vías. Por lo anterior, tal y como lo marca la FEUM, independientemente de los procedimientos empleados para la fabricación de inyectables estarán diseñados para asegurar que cumplen con los requerimientos de esterilidad, ausencia de pirógenos, de partículas extrañas y de otros contaminantes.

La importancia de esta forma farmacéutica radica en que permite: la administración de fármacos a personas inconscientes o incapaces de cooperar, controlar parámetros farmacológicos como el tiempo de excreción, garantizar la dosis adecuada a través de formulación de liberación sostenida, evadir la degradación del principio activo por parte del tracto digestivo, disminuir reacciones sistémicas, acción fisiológica inmediata, entre otras características.

Por otro lado, entre las desventajas asociadas a los medicamentos inyectables tenemos: el costo es muy elevado, es necesaria asepsis durante su administración, existe riesgo de irritación local o toxicidad tisular, el dolor real o psicológico que genera, es necesario que se administre por un profesional de la salud o una persona capacitada para este trabajo; y tal vez el más grave de todos, en caso de cometerse un error grave la única solución es administrar un antagonista directo pues de otra forma es imposible y las consecuencias pueden ser letales. Todos los anteriores considerando únicamente al paciente. En cuanto al productor debe considerarse también mayores costos en infraestructura, capacitación y motivación del personal, mayor número de pasos durante la fabricación, control de calidad mucho más intenso y exigente, además de mayor papeleo, etc.

Es responsabilidad del departamento de producción entregar productos con la potencia deseada, estériles, libres de pirógenos, físicamente aceptables, estéticamente empaquetados, así como

etiquetados adecuadamente; para ello requiere la colaboración de al menos seis grupos o equipos de personal, a saber: Planeación y programación, Manejo de materiales, Control de la documentación, Manejo de equipo e instalaciones, Manufactura del producto, y Aseguramiento de calidad.

Los peligros asociados a errores de los equipos antes mencionados durante la fabricación de formas farmacéuticas parenterales van desde reducir la actividad terapéutica del fármaco, hasta dolor intenso durante y después de la administración y/o, en el peor de los casos, la muerte del paciente. Por ejemplo, un producto inyectable contaminado por algún microorganismo puede generar septicemia tanto local como sistémica; una toxemia puede ser resultado de la administración de un producto contaminado con pirógenos dando lugar a un incremento de la temperatura del paciente, leucopenia, colapso circulatorio, hemorragias capilares, etc.; el origen de trombosis tanto de venas como arterias – ésta última puede generar gangrena en los tejidos que alimenta – puede ser producto de errores en el pH, insolubilidad o precipitación del fármaco, materia particulada, errores en la osmolalidad, inyección de grandes cantidades de fármaco, o simplemente por la presencia de un objeto extraño dentro de la vena o la arteria; los mismos factores que incrementan el riesgo de desarrollo de trombosis incrementan también el riesgo de flebitis, tal es el caso de un bajo pH, infusiones hiperosmóticas, e infusión de partículas; de la presencia de materia particulada puede resultar la obstrucción de capilares pulmonares.

Los anteriores son tan sólo algunos ejemplos de lo que puede resultar como consecuencia de errores durante la producción de inyectables.

Para evitar errores en la producción y con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor, los establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano están obligados a cumplir con la Norma Oficial Mexicana 059 (NOM-059-SSA1-1993), Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos. Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son los requisitos mínimos indispensables — condiciones y prácticas — para generar productos farmacéuticos de calidad. Además, para competir en el ámbito global una empresa no puede basarse únicamente en las especificaciones establecidas por el país local, sino también en las normas de mayor impacto internacional, de forma tal que se vuelve necesaria la lectura y comprensión del Code of Federal Regulations (CFR) en sus secciones 210 y 211, en las cuales la Food and Drug Administration de

los Estados Unidos de Norteamérica establece las “Good Manufacturing Practices” que han de cumplirse en su país y por quienes pretendan exportar productos farmacéuticos a la unión americana.

Así, los grupos relacionados con la fabricación de inyectables deben colaborar para cumplir con BPF en cada una de sus ramas (Organización y personal; Edificios e instalaciones; Equipos; Control de componentes y cierres; Producción y controles de procesos; Empaquetado y etiquetado; Retención y distribución; Controles de laboratorio; Registros y reportes; Aseguramiento de calidad; y Fármacos recuperados).

Es evidente que el factor clave en la manufactura de productos de calidad es el equipo de producción propiamente motivado. El personal debe estar atento en cada minuto a los detalles y tener especial atención en realizar bien su trabajo. Las personas involucradas deben ser capaces de disfrutar lo que están haciendo y deben estar motivados por un sentido de cumplimiento y responsabilidad. El personal debe sentirse orgulloso de generar productos seguros y efectivos que serán administrados vía parenteral a otro ser humano. El personal que colabora en la fabricación de inyectables es, sin duda, el ingrediente máspreciado, y así se reconoce cuando comprendemos que su intervención es la de mayor impacto en la calidad del producto terminado.

2. Objetivos

- Analizar el proceso de fabricación de inyectables.
- Identificar los puntos críticos de la producción de inyectables.
- Reconocer la importancia de cumplir con “Buenas Prácticas de Fabricación” en la fabricación de inyectables.
- Reconocer la validación de procesos como una herramienta indispensable e insustituible para la fabricación de inyectables.

3. Generalidades.

3.1 Antecedentes.

El desarrollo de productos parenterales seguros y efectivos ha ocurrido en los últimos 50 años, aunque en definitiva este desarrollo no hubiese sido posible sin los avances de muchísimos investigadores que nos precedieron. De hecho los antiguos Egipcios habían concebido la idea alrededor del 1550 A.C. como lo muestra el llamado "*Papiro Ebers*". Sin embargo la administración parenteral no fue posible sino hasta después de 1654 año en que Francesco Folli realizó la primer transfusión de sangre vía parenteral.

En 1656 Christopher Wren inyectó sustancias medicinales dentro de animales empleando plumas de ganso, pero fueron J. D. Major y Johannes Elsholtz los primeros en inyectar humanos exitosamente usando soluciones de opio, agentes purgantes, resinas, arsénico, agua y otras sustancias.

Los siguientes avances de trascendencia llegaron al inicio de la década de 1850's, cuando Alexander Word fue acreditado como el primero en emplear una inyección subcutánea usando un verdadera jeringa hipodérmica, diseñada en 1836 por G. V. LaFargue. Desafortunadamente esta vía de administración se asoció tanto con dolor e irritación, que se olvidó; hasta el siglo siguiente Alfred Luton introdujo la ruta intramuscular para la inyección de fármacos ácidos, irritantes, o que se absorbían lentamente.

Con el desarrollo de estas dos rutas de administración, investigadores comenzaron a diseñar distintos tipos de herramientas para facilitarla. Una jeringa diseñada por Robert Koch en 1888 fue la primera que pudo ser esterilizada e influyó sobre el desarrollo de diseños posteriores. La primer jeringa construida en su totalidad de vidrio, fue diseñada por Kart Schneider en 1896. Desarrollos posteriores de Ralph Walsh y Joseph Payne originaron los primeros prototipos de las jeringas que se emplean actualmente. Los laboratorios Wyeth obtuvieron en 1943 de la compañía Bartos el diseño de la primera jeringa desechable, el Tubex.

La década de 1970 vió el mayor avance tecnológico en cuanto a instrumental para administración de fármacos vía intravenosa. La infusión controlada de fluidos y fármacos fue posible gracias a la aparición de bombas y émbolos, compactos, convenientes y dignos de confianza.

Las versiones más recientes han sido las jeringas jet hipo spray y la hipodérmica, las cuales operan sin el auxilio de una aguja.

De la misma forma que se desarrollaron las rutas subcutánea e intramuscular lo hizo la vía intravenosa. En 1831, W. B. O'Shaughnessy contempló las deficiencias de agua, sales, y sustancias alcalinas en la sangre de pacientes con cólera. Siguiendo con su trabajo – el de O'Shaughnessy – Thomas Lattas utilizó solución salina en el tratamiento de pacientes con cólera, en esencia, fue el primero en emplear exitosamente la infusión intravenosa como un modo racional de terapia.

La nutrición parenteral total tiene sus orígenes en experimentos realizados por Claude Bernard, él utilizó soluciones de azúcar, leche, y huevo para alimentar animales vía intravenosa en el año de 1843; para finales del siglo XIX ésta era ya una práctica ampliamente aceptada.

Después, el mayor problema de la administración intravenosa de grasas emulsificadas a seres humanos era formular y estabilizar adecuadamente las partículas como un sistema microdisperso. En 1924, en un artículo de la American Surgeons Association, Rudolph Matas discutió las desventajas de algunos de los métodos empleados por la terapia de fluidos (oral, proctóclisis, hipodermocclisis, etc.), e hizo mención del método intravenoso, dando de 4000 a 5000 ml de dextrosa al 5% en agua cada 24 horas. Además, discutió los problemas de embolia provocada por aire y trombosis con su nuevo método.

En 1964 la FDA retiró del mercado las emulsiones intravenosas de grasa debido a que bloqueaban capilares en los pulmones provocando la muerte del paciente. El control de este método ha mejorado tanto que ha sobrevivido y es hoy, la microemulsión de grasas, uno de los más empleados. Así, surgió también la hiperalimentación o nutrición parenteral total (TPN por sus siglas en inglés), a través de la cual se administra al paciente todos los nutrimentos necesarios para seguir viviendo incluso durante años. El uso de la TPN no se reduce al ámbito hospitalario sino que también puede emplearse en el hogar del paciente bajo un estricto control sanitario, de forma tal que el paciente o miembros de la familia son capacitados para administrar TPN, antibióticos, y quimioterapia dentro de su casa.

Siguiendo un poco la historia de la vía parenteral es fácil reconocer que no únicamente se emplea para administrar fármacos, sino también para corregir la cantidad de líquidos en el cuerpo, y administrar los nutrimentos necesarios a un paciente que es incapaz de emplear el tracto digestivo, sin embargo no todo queda en ello, hace falta mencionar también la prevención y el diagnóstico que permiten realizar los inyectables, pues gracias a ellos puede vacunarse mediante la introducción directa al torrente sanguíneo de antígenos que generen la producción de

anticuerpos; administrar anticuerpos monoclonales asociados a isótopos radioactivos que permiten la detección de tumores; y así, muchas otras aplicaciones que se incrementan constantemente conforme pasa el tiempo.

3.2 Evolución del proceso de fabricación.

En la medida en que la administración de esta forma de dosificación fue refinándose también lo hizo la tecnología requerida para fabricarlos. Poco a poco se hizo la más exigente de todas las formas farmacéuticas en cuanto a los controles y medidas necesarias para lograr productos de calidad.

Dos de los procesos más críticos en la preparación de medicamentos parenterales son la dosificación aséptica y el de esterilización. Una vez más es importante resaltar que sin los avances de quienes nos antecedieron, este tipo de procesos serían incomprensibles, por ejemplo podemos recordar: el instrumental de cirugía esterilizado con vapor propuesto por Ernst von Bergman en 1886; el control de contaminación por hongos mediante la filtración de soluciones para después verterla en un recipiente de vidrio que podía ser sellado empleando calor – esta sería la primer ampollita – de Stanislaus Limousin y L. Friedlander en 1884. Otros desarrollos importantes tienen que ver con la invención del autoclave de Charles Chamberland, el descubrimiento del óxido de etileno como esterilizante o el uso de radiación ultravioleta con el mismo fin, etc.

El proceso de filtración es también uno de los más importantes, la era moderna para dicho proceso comenzó en 1855 cuando Fick produjo filtros al introducir bases de cerámica en una solución de nitrocelulosa en éter. En 1891 R. Zsigmondy y W. Bachmann desarrollaron métodos de producción comercial de filtros de nitrocelulosa, de hecho ellos acuñaron el término “filtros de membrana”. Actualmente los ésteres de celulosa, al igual que otros polímeros como el polietileno, el cloruro de polivinilo, nylon, y el policarbonato se emplean con éxito para producir membranas con distintas propiedades, de hecho, el tamaño del poro deseado puede manejarse hasta llegar a un punto en que los pirógenos pueden separarse de una solución si el principio activo es termosensible.

Por otro lado contar con instalaciones limpias era una exigencia de la producción de fármacos parenterales. Surgieron entonces los cuartos limpios al emplear los llamados filtros HEPA dentro de las instalaciones, y hacia 1961 W. J. Whitfiel desarrolló el concepto de flujo laminar

utilizando los mismos filtros en un espacio reducido. Este desarrollo permitió incrementar los estándares de calidad necesarios durante la fabricación de parenterales.

De la misma forma en que se incrementó la limpieza y mejoró el manejo del ambiente para producir fármacos estériles, los equipos de producción evolucionaron continuamente. Así, se desarrollaron técnicas de fabricación y equipos que impiden la exposición del producto al medio ambiente durante el proceso, además de que el material del instrumental en contacto con el fármaco se volvió prácticamente inerte.

Uno de los desarrollos más significativos fue el de los sistemas “clean-in-place” (CIP), equipos diseñados para limpiar sus tanques y tuberías con spray interno presurizado de forma tal que el equipo no tiene porqué ser desarmado para su limpieza. De esta forma sus partes no tienen por qué exponerse a varias fuentes de contaminación y, más importante aún, a la variabilidad de la limpieza manual, después de lo anterior surgieron los sistemas “steam-in-place”, en éstos el equipo no debe abrirse ni para su limpieza ni para su esterilización, ambas etapas determinantes en la producción de parenterales.

La presencia del personal dentro de las áreas de producción, aún cuando se ha avanzado muchísimo en el diseño de los cuartos limpios, ha sido reconocida como la principal fuente de contaminación de los procesos asépticos, actualmente se busca que las líneas de producción sean lo más automatizadas posibles con tal de que el operador tenga el mínimo contacto posible con el producto.

3.3 Definiciones

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) las preparaciones inyectables se clasifican en soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para introducirse al organismo parenteralmente, por diferentes vías.

Al respecto la U. S. Pharmacopeia (USP) establece que los artículos inyectables se preparan con la intención de ser inyectados a través de la piel u otros tejidos distintos al canal alimenticio, de forma tal que las sustancias activas son administradas utilizando la gravedad o la fuerza, directamente en vasos sanguíneos, órganos, tejidos, o lesiones. Además, deben ser producidos

escrupulosamente, por métodos diseñados para asegurar que cumplen con los requisitos de esterilidad, pirógenos, partículas, y otros contaminantes.

De entre muchas otras características éstas últimas son las que sobresalen, de hecho, la FEUM las señala también como requisitos indispensables antes de aceptar la circulación de un medicamento inyectable en el mercado. Por ello, tal y como lo marca la farmacopea mexicana, independientemente de los procedimientos empleados para la fabricación de inyectables, estarán diseñados para asegurar que cumplen con dichos requerimientos.

3.4 Clasificación de los inyectables.

La clasificación más general en lo que se refiere a inyectables se hace en base al volumen que contienen. Según la USP existen dos tipos de parenterales: (1) los bajo volumen – Small volume parenterals (SVP's) – esto es aquellos que contienen un volumen menor a 100 ml y (2) los de gran volumen – Large volume parenterals (LVP's) – es decir aquellos con más de 1000 ml.

De los parenterales de bajo volumen pueden nombrarse una gran cantidad de productos que bien podrían clasificarse en algunas de las siguientes categorías:

1. Productos farmacéuticos.
2. Productos biológicos.
3. Agentes de diagnóstico.
4. Extractos alergénicos.
5. Productos radiofarmacéuticos.
6. Productos dentales.
7. Productos biotecnológicos.
8. Productos lipídicos.

Otro tipo de clasificación es aquella en la que se reconocen cinco categorías:

1. Soluciones listas para inyectarse.
2. Sólidos secos, listos para combinarse con un solvente justo antes de su uso.
3. Suspensiones listas para inyectarse.
4. Sólidos secos, listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso.
5. Emulsiones.

3.5 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica

Las ventajas de emplear esta forma farmacéutica son variadas, en concreto, se emplea por una o más de las siguientes razones:

- Con el fin de garantizar la liberación de concentraciones adecuadas del fármaco en tejidos dañados o partes específicas del cuerpo, especialmente cuando se anticipa transporte marginal o inadecuado del fármaco en dichos tejidos afectados.
- Con el fin de controlar algunos parámetros farmacológicos, tales como el tiempo de excreción, tanto las concentraciones séricas más altas como las más bajas, o el orden de eliminación.
- Para garantizar la dosis adecuada en el cuerpo del paciente a través de formulaciones de liberación sostenida, en caso de que el paciente no pueda auto-medarse.
- Para generar un efecto biológico que no puede lograrse a través de administración oral, debido a que el principio activo no se absorbe a través del tracto alimenticio o se degrada al pasar por éste.
- Para administrar un fármaco cuando la ruta deseada no se encuentra disponible.
- Para generar un efecto local cuando se requiere minimizar o reducir los efectos tóxicos o reacciones sistémicas.
- Para administrar fármacos a personas inconscientes o incapaces de cooperar.
- Con el fin de corregir rápidamente desbalances de fluidos y electrolitos, y para suplir necesidades nutricionales.
- Para generar un efecto local, con el fin de evitar efectos o dosificaciones sistémicas.
- Con el fin de generar acción fisiológica inmediata si se administra por vía intravenosa.
- Con el objetivo de modificar la formulación original.

Dentro de las desventajas de emplear fármacos inyectables tenemos:

- El costo es elevado
- Es necesaria asepsia durante la administración
- El riesgo de irritación local o toxicidad tisular
- El dolor real o psicológico que genera
- Es necesario que se administre por un profesional de la salud o una persona capacitada para este trabajo

- En caso de cometerse un error grave la única solución es administrar un antagonista directo pues de otra forma es imposible y las consecuencias pueden ser letales.

3.6 Consecuencias asociadas a errores en la producción de inyectables.

Como todas las formas de dosificación las preparaciones parenterales deben ofrecer un fármaco que mantenga la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. Así, desde que la vía de administración es por inyección, los parenterales deben poseer estándares de pureza y libres de contaminantes mucho más elevados que los necesarios para otras formas de dosificación, por lo anterior todo fabricante de inyectables tiene la responsabilidad de asegurar intensamente la calidad de cada unidad empaquetada.

La responsabilidad del productor va desde la preparación de áreas y equipos, la selección y obtención de las materias primas y se extiende a cada una de las etapas del proceso de fabricación e incluye todas las pruebas de control de calidad a materias primas, producto intermedio y terminado; esto además de la validación de todos los procesos que tienen impacto en la forma farmacéutica para contar así con evidencia documentada de que el producto se fabrica consistentemente bien.

Las principales características de un inyectable son esterilidad, libre de partículas, y libre de pirógenos pues de existir cualquiera de ellos repercutiría directamente en la salud del paciente, sin olvidar otros aspectos como sus propiedades fisicoquímicas, que además de dolor y malestares intensos también pueden provocar la muerte del paciente.

A continuación se nombran los principales daños, consecuencias y complicaciones asociados a errores durante el proceso de fabricación, esto es, errores durante la adquisición y selección de materias primas, pasando por las instalaciones y procedimientos de producción.

De la administración de un inyectable contaminado por bacterias u hongos puede generarse una bacteremia o funginemia estableciendo una infección local o sistémica. El término bacteremia expresa la invasión del sistema circulatorio por bacterias. El término septicemia se reserva para situaciones en las que la bacteremia se asocia a manifestaciones clínicas de infección. Cuando la bacteremia se asocia a perfusión tisular, puede sobrevenir un shock séptico con hipotensión, colapso vascular, insuficiencia renal y muerte.

Si el inyectable se encuentra contaminado con toxinas el resultado en el paciente puede ser una toxemia. Las consecuencias dependerán del tipo y cantidad de toxina y del compartimento o

tejido en el que se haya inyectado. La toxina que con mayor frecuencia se encuentra contaminando este tipo de productos recibe el nombre de endotoxina, un lipopolisacárido presente en la pared celular de la mayoría de los bacilos Gram negativos. Su presencia en el torrente sanguíneo genera fiebre (de aquí el nombre de pirógeno), leucopenia, colapso circulatorio, hemorragias capilares, necrosis de tumores, etc.

Materia particulada puede contaminar una amplia gama de medicamentos, vehículos o fluidos parenterales. Las partículas mayores a 7 μm representan una mayor amenaza que aquellas menores ya que pueden obstruir capilares pulmonares (cuyo diámetro es precisamente 7 μm) resultando en serios daños pulmonares. La composición de dichas partículas ha sido asociada a vidrio, fibras, cistales, metal, e incluso pequeños fragmentos de insectos.

Errores en el pH, insolubilidad o precipitación del fármaco, materia particulada, osmolalidad, concentraciones del fármaco más elevadas de lo indicado, así como irritabilidad fisicoquímica por parte de algún componente, pueden desencadenar trombosis después de administrarse vía intravenosa, y aunque generalmente se limita al sitio de administración, el trombo puede propagarse ocasionando embolias o puede viajar a los pulmones originando una infracción pulmonar y después una infección que puede resultar en una septicemia, embolia pulmonar séptica múltiple, endocarditis y/o neumonía. El caso de trombosis de una arteria es una complicación un tanto más seria pues puede desencadenar la gangrena de los tejidos que debiese alimentar.

Las propiedades fisicoquímicas del inyectable pueden causar daños en tejidos cercanos al sitio de administración, especialmente si el inyectable posee un pH ácido o alcalino muy elevado y/o se trata de una solución hipo o hiperosmolal.

Los fármacos deben solubilizarse completamente para poder pasar a través de músculos o cualquier tipo de tejido y así entrar al sistema circulatorio. Dos tipos de solubilidad son importantes, en el vehículo y en los fluidos corporales. En el caso de fármacos formulados como suspensiones el grado de disolución depende mucho del tamaño de partícula, pH de los fluidos en el lugar de inyección, el carácter polimórfico de los cristales del fármaco, y el coeficiente de difusión de éste, por lo anterior si no se verifican las características de la materia prima éstas influirán directamente en la capacidad terapéutica del fármaco.

4. Normas que rigen la fabricación de esta forma farmacéutica.

4.1 Norma Oficial Mexicana 059.

Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso se les conoce como Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Éstas se dictan en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. En ella se dictan el conjunto de lineamientos que todos los establecimientos dedicados al proceso de medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país están obligados a seguir con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Actualmente el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, a través de la cual se busca la actualización de la norma publicada en 1995. Con base en ésta última – el proyecto de norma – resaltaremos los puntos que se vinculan directamente con la producción de inyectables.

4.1.1 Contenido del proyecto de norma.

El proyecto de NOM-059-SSA esta integrada por 22 tópicos relacionados entre sí, estos son:

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización de un establecimiento
6. Personal
7. Documentación
8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Manejo de producto fuera de especificaciones (no conforme)

12. Devoluciones y quejas
13. Retiro de producto del mercado
14. Validación
15. Control de cambios
16. Desviaciones
17. Auditorías técnicas
18. Destrucción y destino final de residuos
19. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
20. Bibliografía
21. Observancia de la norma
22. Anexo 1. Zonas de fabricación farmacéutica.

Es necesario hacer énfasis en su constitución pues la norma actual no incluye varios tópicos en forma independiente como los tiene el proyecto de norma, en concreto: el manejo de producto fuera de especificaciones, devoluciones y quejas, el retiro de producto del mercado, la validación, el control de cambios, las desviaciones, y las auditorías técnicas.

4.1.2 Lineamientos directamente relacionados con la producción de inyectables.

Evidentemente todo aquel que procese medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país esta obligado a cumplir con la NOM-059-SSA en su totalidad, sin embargo existen varios puntos dentro de ella que se enfocan directamente en la producción de inyectables. A continuación se evidenciarán, sin hacer una copia fiel del proyecto de norma, con la finalidad de asociarlos a la problemática inherente a la fabricación de inyectables.

4.1.2.1 Organización de un establecimiento.

La organización de un establecimiento depende del tamaño de la empresa y de los productos que fábrica, siempre pensando en la generación de condiciones a través de las cuales los medicamentos posean sus atributos de calidad. En el caso de los inyectables son muchos los aspectos que deben controlarse, sobre todo en las etapas de fabricación donde existe intervención directa del operador, o donde el producto se expone directamente al medio ambiente. Aquí la importancia del punto 5.5, el cual advierte claramente “*Debe existir un número suficiente de supervisores de área...*”. En este sentido, si el inyectable carece de sus características de calidad,

puede dársele mayor responsabilidad al Operador de la que en realidad posee; pues a pesar de ser una persona capacitada en BPF y en las tareas que desempeña directamente, carece del respaldo académico necesario que le permita tomar decisiones adecuadas en caso de presentarse dificultades durante la producción, por ello se vuelve indispensable la presencia de un supervisor que posea una mayor preparación profesional y/o académica.

Es necesario resaltar la necesidad de conocer, atender, y mantener bajo control todas las variables que pudiesen atentar contra las características de calidad del inyectable, y en que ello es posible únicamente a través del proceso de validación. En el punto 5.9, donde se dictan las responsabilidades del personal de más alto nivel jerárquico en la unidad de aseguramiento de calidad, se consideran entre otros aspectos, aprobar o rechazar todos los componentes e insumos, producto a granel, y producto terminado; y se sobre-entiende la necesidad de contar con los procedimientos de pruebas analíticas validadas. Por las características de un medicamento inyectable la colaboración constante de la unidad de calidad es indispensable e insustituible, y por tanto debe poseer uno de los lugares de mayor importancia dentro de la organización de la empresa.

4.1.2.2 Personal

Los lineamientos que aquí se presentan hacen énfasis en la capacitación y entrenamiento del personal, sobre todo en BPF, Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), y seguridad. En el caso del personal involucrado con la producción de inyectables, es sólo a partir de la capacitación y entrenamiento que sabrá cuál debe ser su comportamiento en las áreas de producción y sobre todo en aquellas donde el producto se encuentre expuesto al medio ambiente. Además, después de la capacitación adecuada el personal no sólo se reconocerá a sí mismo como uno de los principales factores que ponen en riesgo la calidad del producto, sino que además se sentirán orgullosos y motivados por poseer tal tipo de responsabilidades.

Cabe resaltar el punto 6.4, pues a lo largo de toda la norma se piensa en la protección del producto, y es aquí donde se considera también la del operador; primero se hace énfasis en el uso del uniforme para evitar la contaminación de las áreas y productos, y después afirma “...*riesgos de salud ocupacional...*”, este aspecto adquiere mayor fuerza cuando se considera que la producción de inyectables puede involucrar hormonas, inmunodepresores, citotóxicos, cefalosporínicos, etc., que atentan contra la salud del operador.

4.1.2.3 Documentación

De todos los documentos a los que hace referencia la norma cabe resaltar aquellos que deben generarse a lo largo de la producción para contar entonces con registros de que el producto se fabricó bajo condiciones controladas. Llama la atención la necesidad de contar con un documento maestro, esto es, un documento autorizado que contenga la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto. Y llama la atención pues para generarlo hace falta sin duda la validación de todo el proceso, y en el caso de medicamentos inyectables es indispensable, pues sólo a partir del conocimiento de todas las variables que afectan la calidad del producto final es que pueden manipularse para bien del producto.

Por otro lado hace también referencia a la documentación operativa, y en el caso de producción de inyectables sería imposible sin los PNO's de:

- Limpieza, sanitización, y operación de los equipos utilizados en la producción y acondicionamiento.
- Limpieza y sanitización de áreas de producción y acondicionamiento.
- Operaciones relacionadas con sistemas críticos.
- Para calibración de instrumentos de medición.
- Mantenimiento preventivo, y correctivo de equipos, instrumentos de medición, sistemas críticos, y áreas de fabricación.

En el caso del punto 7.5 Registros y Reportes, se señala que para cumplir con BPF debe contarse con el expediente de cada lote fabricado, el cual debe contener entre otros aspectos:

- Registros mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue elaborado y controlado de acuerdo con la Orden.
- Registros de los resultados del monitoreo ambiental, en el caso de formas farmacéuticas estériles.
- Registros originales de los análisis efectuados a: componentes, materiales de acondicionamiento y el producto en sus distintas etapas.
- La evaluación del estado de validación del proceso y de la metodología analítica.

A través de la realización de estos registros durante la fabricación de inyectables, más allá de la acumulación de información, permite identificar y atender los factores que afectan la calidad de un medicamento inyectable.

4.1.2.4 Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica.

Si se piensa en la manufactura de un medicamento inyectable sin considerar las condiciones del ambiente que las rodea no se diferencia mucho de las otras formas farmacéuticas. Entonces se comprende la relevancia del diseño, la construcción, y el funcionamiento de todos los sistemas que conforman una planta productora de inyectables. Los sistemas críticos que involucra, el flujo de personal, las presiones diferenciales, el acabado sanitario; todas son herramientas que promueven la producción de un medicamento estéril, libre de pirógenos y libre de partículas.

4.1.2.5 Control de la fabricación.

La generación de un medicamento inyectable de calidad es posible únicamente si se controlan las variables que pueden afectar sus características — esterilidad, libertad de pirógenos y de partículas — en todas las operaciones involucradas en la fabricación, desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado. Los lineamientos de esta sección del proyecto de norma señalan los cuidados que deben tomarse desde la limpieza y sanitización de las áreas, controles en la adquisición, almacenamiento, preparación y surtido de materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento, y producto (granel, intermedio, y terminado), control del acondicionamiento, de las maquilas, del laboratorio analítico, de liberación de producto terminado, de la distribución.

En esta sección el fabricante de medicamentos inyectables debe centrar su atención en el punto 9.5.4 “*Control de la producción de formas farmacéuticas estériles*”, pues los 16 puntos que dicta resaltan los factores que deben controlarse en las operaciones involucradas desde el procesamiento de materias primas hasta su transformación en producto dentro de su empaque primario.

4.1.2.6 Equipos de fabricación.

Con base en el proyecto de norma todo aquel equipo seleccionado para formar parte de la producción debe cuidar las características de calidad del producto, y por ello debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje, y mantenimiento.

Al leer la norma el profesional de la química responsable de su interpretación debe reconocer la presencia del proceso de validación constantemente, pues sin éste, sin la calificación de los equipos que involucra, no se puede establecer procedimientos de limpieza y sanitización, identificar y verificar puntos críticos, procedimientos de mantenimiento de equipos y sistemas críticos, etc.

4.1.2.7 Manejo del producto fuera de especificaciones

De entre todos los lineamientos que señala el proyecto de norma existen dos a los cuales debe ponerse especial atención, pues deben seguirse tal y como se dictan, a saber:

11.1 Todos los productos que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal.

11.5 La recuperación, el retrabajo y el reproceso no están permitidos en productos parenterales.

La vinculación de ambos puntos con los registros y controles que se generan durante la fabricación de inyectables es muy sutil, mas es indispensable, pues en caso de rechazarse algún lote es necesario identificar la etapa de producción que no se cuidó adecuadamente pero que debe corregirse para impedir la pérdida de otro lote, pues en el caso de parenterales la norma es determinante, ni recuperación, ni retrabajo, ni reprocesos.

4.1.2.8 Validación.

Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Como se verá más adelante sin este proceso la fabricación de inyectables no es confiable, además es importante destacar que la norma señala: “...los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares”.

La norma, con todos los lineamientos que señala, se torna una guía que debe cumplirse en su totalidad, aunque las acciones a seguir por parte de una empresa no pueden limitarse a ésta.

4.1.3 Buenas Prácticas de Fabricación.

La producción de medicamentos en general, no tan solo de inyectables, está vinculada irremediablemente a las BPF, sin ellas es imposible garantizar la calidad de los medicamentos que se produzcan. Atender la norma es un requisito indispensable por parte del sector salud para permitir la circulación y venta de un medicamento, sin embargo, más allá de los lineamientos, el sector farmacéutico debe ser capaz de reconocer su papel en la protección y aseguramiento de la salud de la población, mejorando con su intervención constante el nivel de vida de todo aquel que necesite sus servicios.

Hacer uso de BPF es una práctica que debe entenderse más allá de la compra-venta de fármacos, de fondo, lo que está en juego es la vida humana, y es por ella que debe lucharse. En el momento en que un operador o cualquier miembro de una empresa farmacéutica reconoce su papel en la mejora del nivel de vida de un ser humano ajeno, extraño, pero que necesita su ayuda para seguir existiendo, puede entender la responsabilidad que ello conlleva y la necesidad de seguir BPF que permitan cumplir con el objetivo, preservar la vida.

4.2 Code of Federal Regulations, lineamientos obligatorios.

Las *current Good Manufacturing Practices* (cGMPs) se generaron con el fin de establecer las prácticas mínimas de control y manufactura para la industria farmacéutica. Se enfocan en lo que se necesita hacer y no en lo que se debería hacer.

El gobierno de los EE. UU. a través de la Food and Drug Administration (FDA) compila estas cGMPs en el Code of Federal Regulations (CFR) en sus partes 210 y 211.

Las regulaciones de la parte 210 son en realidad una introducción, la parte 211 contiene en forma más detallada y descriptiva las regulaciones que se discuten a continuación.

Es importante destacar que la cGMPs son, como su título lo indica, una descripción de las prácticas de control y manufactura que son aceptables para una compañía farmacéutica que vende productos en los EE. UU., sin embargo no son parte de la regulación en otros países, aún así una inspección de la FDA fuera de los EE. UU., basada en cGMPs, puede ser la clave para exportar y

vender productos a nuestro vecino del norte, de aquí la importancia de cumplir también con esta regulación con el objetivo de competir a nivel internacional.

Las cGMPs se enfocan en gran parte en las unidades de producción, control de la documentación, y en gran medida en la de aseguramiento de calidad, aquella con la responsabilidad y autoridad de aprobar o rechazar todos los componentes, contenedores, cierres, material en proceso, producto terminado, y producto intermedio.

4.2.1 Subparte A Provisiones Generales

Esta parte refuerza lo señalado en la sección 210, la cual es una introducción a las prácticas más detalladas y específicas descritas en la parte 211. Establece el alcance de la cGMPs, y otorga la definición de términos que han de utilizarse.

4.2.2 Subparte B Organización y Personal

Esta subparte intenta asegurar que existe un grupo dentro de la organización que puede repasar y juzgar la aceptabilidad de los procedimientos empleados para producir productos farmacéuticos en una base independiente, así como también juzgando los productos, antes de que se comercialicen, esto es la unidad de aseguramiento de calidad; por otro lado enfatiza la necesidad de separarla de la unidad de producción.

4.2.2.1 Sección 211.25 Calificación del personal.

Esta sección enfatiza la capacitación del personal tanto en cGMPs como en sus actividades relacionadas con la manufactura, procesamiento, empaque, manipulación de fármacos y componentes, con el fin de asegurar la identidad, seguridad, calidad, pureza y potencia que al final el medicamento debe poseer. Esta sección también señala que debe haber un número suficiente de personal calificado.

4.2.3 Subparte C Edificio e Instalaciones

Esta sección requiere que los edificios e instalaciones sean adecuados, provistos de áreas específicamente definidas para determinadas actividades y diseñados para prevenir contaminación cruzada. Incluye también el diseño y la construcción, iluminación, ventilación, filtración del aire, control de la temperatura del aire, acabado sanitario, baños, vestidores,

sanitización, y mantenimiento. La iluminación, ventilación, filtración del aire, y temperatura de éste, deben ser adecuados, esto es, un investigador o cada firma puede y debe interpretarlo de distintas formas con base a sus necesidades.

Esta sección requiere además de procedimientos escritos asociados con limpiezas, sanitizaciones, y mantenimiento de las instalaciones. Además parece obvio que el mantenimiento debe realizarse regularmente, puede suceder incluso que se requieran programas de mantenimiento preventivo con base en las necesidades y ritmo de la producción.

4.2.4 Subparte D: Equipo

Esta sección se refiere al diseño del equipo, tamaño, y localización, así como a su armado, limpieza y mantenimiento. En forma similar a los requerimientos de edificios e instalaciones, es necesario proveer equipo apropiado para la manufactura de un producto y asegurar que el material con que se construya no sea reactivo, aditivo, o absorbente. Además se requiere de procedimientos de armado, uso, limpieza, sanitización, y mantenimiento de cada equipo.

4.2.5 Subparte E: Control de componentes, contenedores y cierres

Esta sección se refiere a la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, evaluación, y aprobación o rechazo de componentes, contenedores, y cierres. También cubre el uso de materiales aprobados, reevaluación del material aprobado, y la prevención del uso de material rechazado. Además los requerimientos de esta sección indican que cada lote debe identificarse apropiadamente, así como su estatus, y los diferentes lotes en distintas etapas deben almacenarse por separado.

Esta sección también requiere el uso del stock aprobado más viejo, reevaluación de un stock aprobado; y controles de contenedores y cierres.

Prohíbe el uso de todos los materiales rechazados, ya sean contenedores, cierres, o componentes.

4.2.6 Subparte F: Controles de la producción y del proceso

Esta sección se enfoca en la necesidad de contar con procedimientos escritos y autorización formal por parte de la unidad de aseguramiento de calidad para cualquier desviación de los procedimientos escritos.

Las áreas que cubre son adición de componentes, cálculos de producción, identificación del equipo, muestreo y evaluación de materiales en proceso, limitaciones del tiempo de producción, control de la contaminación microbiológica, y reprocesos.

Los controles en proceso requeridos en esta sección deben basarse en las capacidades del proceso más que en conformidad a una lista basada en las regulaciones, para lograrlo se requiere de la validación completa del proceso (con todas las calificaciones que ello involucra).

4.2.7 Subparte G: Controles de empaque y etiquetado

Esta subparte cubre uno de los aspectos de la producción farmacéutica que ha recibido mayor atención debido a las llamadas por parte de usuarios para denunciar errores en el etiquetado. Dentro de los requerimientos específicos recientemente incluidos son:

- Sección 211.122 Evaluación de materiales y criterios de uso.
- Sección 211.125 Emisión de las etiquetas.
- Sección 211.130 Operaciones de empaque y etiquetado.

4.2.8 Subparte H: Retención y distribución

Esta parte cubre el almacenamiento, la distribución, y los procedimientos requeridos para la cuarentena de medicamentos antes de su liberación por parte de la unidad de aseguramiento de calidad, almacenamiento de medicamentos bajo las condiciones apropiadas, procedimientos para asegurar el uso del stock más viejo aprobado, y un sistema de documentación de la distribución de cada lote de medicamentos.

4.2.9 Subparte I: Controles en laboratorio

Esta sección en su totalidad se refiere a los requerimientos de evaluación de medicamentos y sus componentes antes de su liberación para distribuirlos. También cubre evaluaciones de estabilidad. Para cumplir con los requerimientos de evaluación es indispensable validar todos los métodos de análisis con el objetivo de establecer evidencia documentada de la precisión, sensibilidad, especificidad y exactitud.

También es necesario poseer planes de muestreo y evaluación que cumplan con criterios estadísticos de control de calidad.

4.2.10 Subparte J: Reportes y registros

Esta sección detalla los reportes y registros que deben producirse y almacenarse en la producción farmacéutica. A través de estos registros puede trazarse la historia completa de un lote.

Los registros cubren limpieza y uso de equipos, componentes, contenedores, cierres, registros de laboratorio, registros de distribución, etc.

Los registros deben incluir instrucciones completas relacionadas con la manufactura de un lote y las precauciones que deben seguirse durante todas las etapas de producción.

Antes de la liberación de un producto deben verificarse todos los documentos generados, en caso de hallarse algún incumplimiento de especificaciones debe haber una investigación y un reporte escrito de origen y acciones correctivas.

4.2.11 Subparte K: Medicamentos devueltos y recuperados

Esta sección requiere que se mantengan todos los registros de los medicamentos devueltos, incluyendo su disposición final. Si la razón por la cual se devolvió el medicamento involucra otros lotes debe realizarse una investigación de acuerdo al 211. 192. Es en esta subparte cuando se confirma la importancia de los registros de producción y destino final de un lote dado.

4.3 ¿Cómo cumplir cGMPs?

Acatar las cGMPs requiere la colaboración de personal responsable y con el conocimiento de todo lo que involucran las buenas prácticas de fabricación. El personal debe comprender que una firma farmacéutica puede cumplir con las regulaciones sólo cuando todos los involucrados en la producción de medicamentos, en cualquiera de sus etapas, colaboran.

Además, una firma para encontrarse en cumplimiento constante de las regulaciones no tiene otra opción más que revisar sus procedimientos y sistemas regularmente, y renovarlos en cuanto sea necesario.

A continuación se resaltan 10 aspectos que deben considerarse para cumplir con las cGMP's:

1. Asegurar que el personal responsable de las tareas asignadas sea capaz y esté calificado para realizarlas.
2. Asegurar que los ingredientes usados para fabricar el producto tengan la identidad, calidad y pureza deseadas.

3. Validar procesos críticos para asegurarse que el equipamiento usado y los procesos ulteriores garanticen que el producto terminado poseerá las cualidades esperadas.
4. Mantener un ambiente de producción adecuado para realizar los procesos críticos requeridos, encarando tópicos como orden, limpieza, y asepsia.
5. Confirmar, por medio de procedimientos adecuados de control de calidad, que los productos terminados tengan la calidad requerida.
6. Establecer mediante una evaluación adecuada de la estabilidad, que los medicamentos conservarán sus potencia, pureza, y calidad hasta la fecha de expiración establecida.
7. Asegurar que los procesos se realicen siempre de acuerdo con procedimientos establecidos y escritos.
8. Proveer condiciones y procedimientos adecuados para prevenir confusiones.
9. Establecer procedimientos adecuados, con documentación que los sustente, para investigar y corregir fallas o problemas en la producción o el control de calidad.
10. Proveer una separación adecuada de las responsabilidades de aseguramiento de calidad respecto de las de producción para asegurar tomas de decisión independiente.

5. Problemática inherente a la fabricación de inyectables.

5.1 Análisis general de la fabricación de inyectables

Es responsabilidad del departamento de producción entregar productos con la potencia establecida, estériles, libres de pirógenos, limpios, físicamente aceptables, estéticamente empaquetados, así como etiquetados adecuadamente.

De los distintos tipos de inyectables de bajo volumen existentes — soluciones listas para inyectar, suspensiones, etc. — se siguen procedimientos diferentes para su producción, sin embargo comparten varias etapas, herramientas y características. Dichas similitudes son las que nos permiten mostrar a continuación una mirada general y simplificada de los procesos que deben seguirse para lograr la obtención de fármacos parenterales con las características antes mencionadas.

Una mirada general y simplificada de las funciones necesarias para la producción de inyectables de bajo volumen se muestra en la figura 1, incluso podemos tomarla como guía de discusión para esta primera parte del capítulo.

La fabricación de inyectables representa un conjunto enorme de procesos que se vinculan para la generación de medicamentos de calidad. Así, después de la planeación y programación necesarias, puede afirmarse que es necesaria la colaboración de al menos cinco equipos perfectamente coordinados, a saber:

1. Manejo de materiales
2. Control de la documentación
3. Aseguramiento de calidad
4. Administración de equipos e instalaciones
5. Manufactura del producto

Para comprender el proceso completo es necesario atender las responsabilidades que cada equipo debe cumplir antes, durante y después de la manufactura; por ello haremos un breve recorrido por las acciones que debe cumplir cada uno de ellos.

5.1.1 Administración de materiales

Grupo responsable de proveer las materias primas necesarias al equipo de producción, además de asegurar el inventario suficiente en almacén para mantener la producción activa durante el tiempo

planeado. Incluye además del principio activo, los vehículos, excipientes, contenedores, etiquetas, tapones, envases, etc.

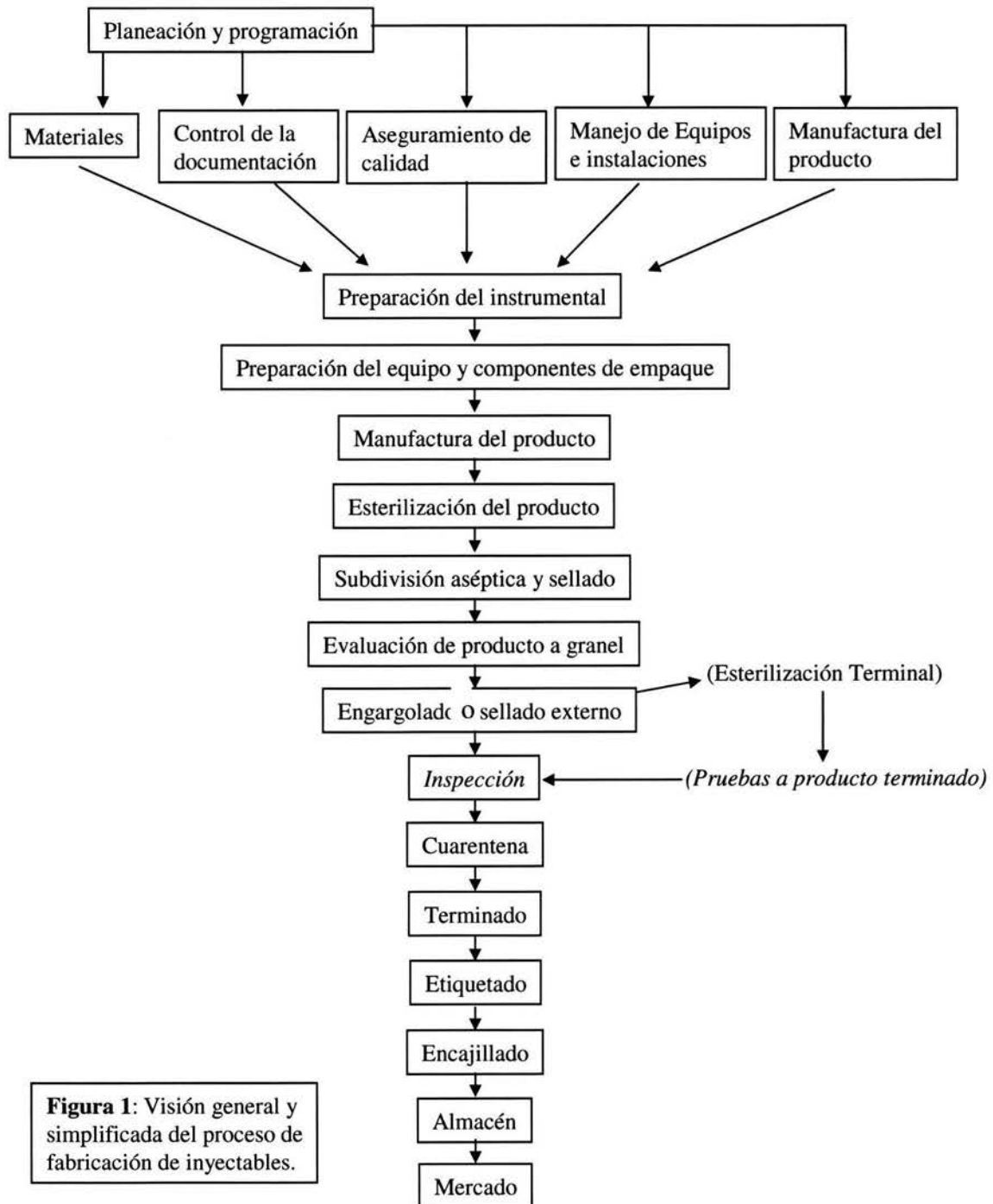


Figura 1: Visión general y simplificada del proceso de fabricación de inyectables.

5.1.2 Control de la documentación

Equipo encargado de controlar, registrar y verificar las actividades del proceso de producción. La documentación es necesaria para mantener el registro exacto de la historia entera del proceso de manufactura. Haciendo uso adecuado de la información generada por este equipo pueden mejorarse los niveles de calidad constantemente. Este departamento es responsable de la administración de la documentación que se generan en la planta, entre los cuales tenemos:

- | | |
|---|--|
| (1) Archivo maestro. | (8) Registros de materias primas y materiales. |
| (2) Archivo de cada lote elaborado. | (9) Registros de distribución. |
| (3) Procedimientos normalizados de operación. | (10) Archivos de quejas. |
| (4) Registros de validación. | (11) Registros del área de almacenamiento de muestras retenidas. |
| (5) Registros ambientales. | (12) Registros de devoluciones. |
| (6) Registros de estabilidad. | |
| (7) Registros de proceso. | |

5.1.3 Aseguramiento de calidad

Debe estar presente en todas las etapas de producción pues se encarga de evaluar todos los componentes, producto intermedio y terminado, con tal de que cumplan con las especificaciones establecidas por el departamento de formulaciones, y las normas que apliquen. Además debe atender la calificación de equipos y validación de procesos y sistemas críticos.

5.1.4 Administración de equipos e instalaciones

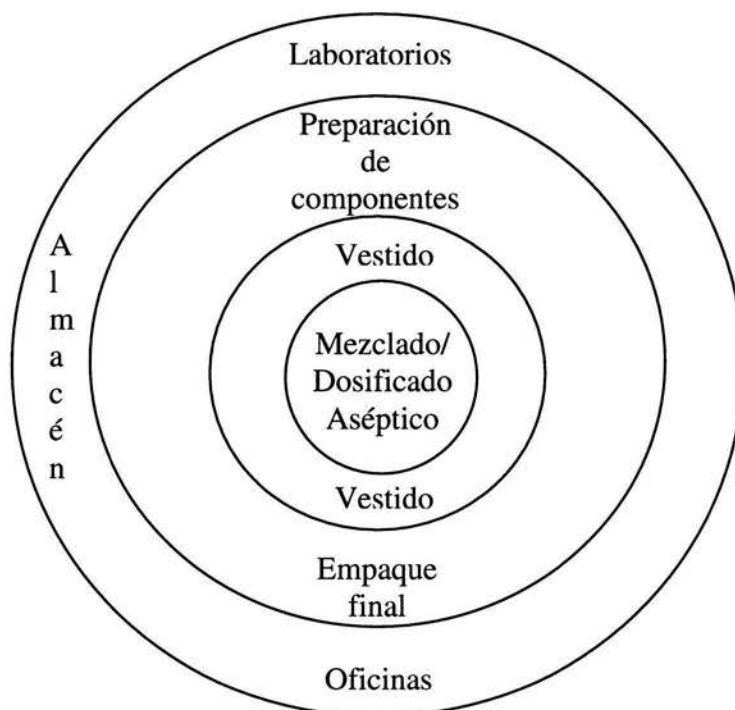
De ellos depende en gran medida que el producto terminado cumpla con las especificaciones deseadas. Y es que su responsabilidad va desde la limpieza de áreas de servicio, limpieza y mantenimiento de la maquinaria y elaboración de programas con dichos fines, preparación de cuartos limpios, preparación y control del medio ambiente, limpieza de contenedores y equipo.

Existe una gran variedad de equipos como son: lavadores de frascos, plástico, y cierres, mezcladoras, tanques de fabricación, filtros, dosificadores, engargoladores, etc.

Las condiciones de las instalaciones en las cuales el producto ha de fabricarse representan un factor muy importante en la manufactura eficiente y reproducible de un producto. Las instalaciones deben tener la capacidad suficiente para realizar ahí todas las etapas de manufactura

y empaque. Únicamente deben estar dedicadas a la fabricación de productos parenterales. Además, el diseño de las áreas debe promover el control del movimiento del personal, pues es vital para la producción de fármacos estériles y limpios. Generalmente el tráfico tanto del instrumental, material y el personal va en una sola dirección: del área más sucia al área más limpia sin oportunidad de regreso ni de brincar áreas.

El concepto de zonas concéntricas ha sido utilizado efectivamente, en éste, el punto central es el área crítica de manufactura; es ahí dónde encontramos los cuartos de llenado aséptico, y sólo componentes esterilizados pueden ingresar a ellas. Esta zona se mantiene con estrictos controles ambientales, tales como vestido completo, sistemas de flujo laminar, etc. Vale la pena resaltar que para pasar de un cuarto a otro es necesario el paso por esclusas de entrada y de salida con presiones distintas al cuarto contiguo para impedir la contaminación del producto.



Las áreas dentro de una planta farmacéutica se clasifican con base en la cantidad de partículas no viables por metro cúbico, la cantidad de partículas viables, velocidad y cambios de aire, retención de partículas, presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad, e incluso por el vestuario; en distintas clases que van de la A hasta la G, siendo A un cuarto de producción aséptica y G el almacén o el laboratorio de control de calidad.

Es importante señalar que una planta bien diseñada no provee del ambiente para la preparación de fármacos parenterales a menos que se dé especial atención a la construcción del diseño, y se empleen materiales especiales. Las instalaciones deben: poseer paredes, techos, y pisos que sean lisos, que no liberen partículas, y fácilmente sanitizables; estar diseñadas para tener un mínimo de relieves y fracturas dónde puedan colectarse partículas; tener acabado sanitario en todos los bordes para impedir la acumulación de partículas y bacterias.

5.1.4.1 Preparación de instalaciones.

Antes del acceso de materias primas y de la preparación de los equipos y componentes para la manufactura de un inyectable las instalaciones deben ser limpiadas y sanitizadas. Usualmente se limpia primero el área aséptica, a continuación el cuarto limpio, y al final el área de servicio. Como regla general la secuencia de limpieza va del techo hacia el piso.

Limpieza de áreas de servicio.

Las áreas de servicio incluyen almacén, cuartos de soporte mecánico, y acondicionamiento.

Limpieza de cuartos limpios.

Son todas aquellas áreas en las que se limpian o preparan para esterilización los componentes de empaque y equipo de procesamiento, y en donde las materias primas se mezclan en formulaciones limpias a granel.

Preparación del cuarto aséptico.

Los cuartos asépticos en dónde la formulación a granel se esteriliza y subdivide se limpian empleando los PNO's que se emplearon en el cuarto limpio. Una diferencia significativa entre un cuarto limpio y uno aséptico es la ausencia de coladeras en este último, pues representan una fuente potencial de contaminación microbiológica. En la siguiente tabla se muestran algunos de las rutinas que deben seguirse en un cuarto aséptico.

5.1.4.2 Preparación del equipo.

La preparación es una parte vital del proceso de manufactura. Ésta involucra la limpieza, sanitización, ensamble, y, en muchos casos, esterilización y/o despirogenización del equipo. Dentro del equipo deben considerarse, entre otros: tanques (portátiles y estacionarios), filtradores, mezcladores, líneas de transferencia, homogenizadores, dosificadores, bandejas porta-viales, contenedor de tapones, equipo de preparación de componentes, y el área de trabajo en general.

Tabla 1 Procedimientos de rutina para mantenimiento de un área aséptica en una planta productora de inyectables.

Frecuencia	Descripción
Diario	<p>Aspirar áreas accesibles del piso empleando una aspiradora equipada con un filtro HEPA.</p> <p>Vaciar contenedores sucios; lavar y cubrir con bolsas estériles cuando sea necesario. Limpiar toda el área con un detergente germicida sintético y agua.</p>
Diario	<p>Limpiar ventanas de vidrio y cancelería empleando solución limpiadora y un trapo seco.</p> <p>Limpiar todas las superficies horizontales empleando desinfectante sintético y agua con trapos que no liberen partículas.</p> <p>Aspirar las salidas de aire y las rejillas de ventilación.</p> <p>Trapear todo el piso accesible empleando un trapeador de fibras sintéticas y detergente desinfectante sintético en agua.</p>
Semanalmente	<p>Lavar paredes (incluyendo marcos, puertas y manijas), techos, lámparas (en su interior y exterior), rociadores, rejillas de ventilación, e intercomunicadores empleando detergente sintético desinfectante con material que no libera partículas. Sustituir las lámparas que ya no funcionan.</p>
Mensualmente	<p>Pulir áreas accesibles del piso y extraer con una solución removedora los fragmentos del piso que estén dañados.</p> <p>Remover cera, fragmentos, y solución removedora aspirando y trapeando.</p> <p>Pulir el piso con agua. Repetir el proceso cuantas veces sea necesario.</p> <p>Aplicar capa de resina epóxica a todas las áreas del piso empleando fibras sintéticas. Repetir cuantas veces sea necesario.</p>

La limpieza adecuada de todo el equipo que entra en contacto con el producto es particularmente crítica para los productos parenterales. La meta de fabricar un producto estéril y libre de pirógenos exige mantener la carga microbiana en sus más bajos niveles a lo largo de todo el proceso de manufactura con tal de incrementar las posibilidades de éxito. La presencia de bacterias dentro del equipo o en las áreas puede llevar a contaminación por pirógenos aún después de aniquilar los microorganismos vivos.

Con tal de asegurar que el equipo y las áreas han recibido el tratamiento adecuado antes de su uso es necesario monitorear periódicamente el tipo de microorganismos vivos presentes. Es importante resaltar que la flora microbiana puede ser diferente en las áreas y en los equipos, por lo que la estrategia de des-contaminación debe ser acorde a las bacterias presentes, y no des-contaminar las áreas y equipos para todos los microorganismos, además es importante alternar el tipo de agente bactericida o fungicida para no promover la resistencia microbiana.

El primer paso para mantener el equipo limpio son buenos hábitos de limpieza. El equipo nunca debe guardarse sucio; limpiarlo tan rápido como sea posible después de haber terminado su operación es la mejor práctica pues el equipo sucio promueve el crecimiento microbiano. De lo contrario puede contaminar otras porciones de las instalaciones con microorganismos y pirógenos.

Además es importante resaltar que debe emplearse agua en abundancia para asegurar la eliminación detergente.

Debido a que muchos equipos son muy complejos, particularmente tanques estacionarios, se requiere del proceso de validación de limpiezas para detectar residuos de detergente en el agua. La limpieza final debe ser con agua a no menos de 80°C y totalmente libre de pirógenos. Finalmente el equipo se seca con materiales que no dejen partículas o mejor aún con aire seco en un área de flujo laminar.

Las instalaciones tales como paredes, techos, mesas, superficies de trabajo, al igual que el equipo debe ser monitoreado periódicamente para determinar la presencia de microorganismos vivientes. El equipo tratado con desinfectantes o germicidas debe ser lavado con abundante agua libre de pirógenos para asegurar la ausencia de residuos antes del secado y el almacenamiento.

Por otro lado se recomienda lavar el equipo con agua libre de pirógenos justo antes de su uso.

Cualquier equipo que pretenda emplearse en la etapa estéril del proceso de manufactura debe esterilizarse; existen varias opciones disponibles para hacerlo, el de elección depende de las características del material con el que esté construido el equipo. El método de preferencia consiste en emplear calor seco en un horno (dry-wall oven) a una temperatura de 170°C o mayor, durante una hora ó, por tres horas a una temperatura de 140°C. Éste método es especialmente útil para material de vidrio u objetos que no estén soldados con metal. Otro método de elección es la esterilización en autoclave a 121°C y 15 psig ó a 137°C y 27 psig por el periodo de tiempo necesario para esterilizar el objeto (va desde 3 hasta 20 minutos), éste segundo método no

garantiza la eliminación de pirógenos por lo que se recomienda lavar con agua libre de pirógenos a una temperatura de 80°C antes de colocar el instrumental en el autoclave.

Si el equipo es sensible al calor o a la presión generada en el procedimiento de esterilización en un autoclave, la esterilización empleando óxido de etileno es la tercera opción. Claro, debe ponerse especial atención en la eliminación de residuos de dicho gas o podría dañarse el producto al estar en contacto con éste.

Una opción final para esterilizar es el uso de radiación. Diversos tipos de instrumental desechable como guantes, bolsas, e incluso filtros esterilizantes, se esterilizan por esta vía.

Los procesos de limpieza y esterilización de cada equipo deben ser validados y documentados de la misma forma que los procesos de limpieza y esterilización de componentes y productos.

En la medida que el tamaño de los lotes se incrementó la esterilización del equipo se volvió mucho más compleja, por ello aparecieron modernos sistemas de limpieza y esterilización llamados “*clean-in-place/steam-in-place*” (CIP/SIP), ambas técnicas automatizadas y controladas que promueven la reproducibilidad mediante la eliminación de la intervención del operador. Este proceso representa una etapa crítica por lo que sus equipos necesariamente deben ser calificados y el proceso en su totalidad debe ser validado para determinar su eficiencia.

5.1.5 Manufactura del producto

Grupo responsable de seguir las ordenes de producción, por ello colabora desde la preparación de los componentes de empaque, adquisición de materias primas hasta el acondicionamiento, pasando claro por la manufactura del producto, filtración de soluciones, subdivisión, sellado, esterilización del producto terminado, etc.

La manufactura en sí de medicamentos parenterales hasta antes de su subdivisión se lleva a cabo como cualquier otro proceso farmacéutico, se diferencia por la necesidad de mantener todas las materias primas, equipos e instalaciones, limpias.

5.1.5.1 Preparación de componentes de empaque.

El empaque consiste de componentes de empaque primario y secundario. Éste último no se encuentra en contacto directo con el producto, su papel es proteger durante la distribución, y facilitar su identificación.

El empaque primario es aquel que se encuentra en contacto directo con el producto estéril y está diseñado para proteger al producto de la pérdida de esterilidad, y provee del ambiente necesario para minimizar la descomposición física y química. Ejemplos de empaque primario son las ampollas, viales, jeringas, cartuchos de jeringas, botellas, así como cierres o tapones. La preparación y esterilización de los componentes de empaque primario para productos parenterales representan una etapa de gran importancia. El componente primario debe estar limpio y estéril. Para lograrlo existen varios métodos, los cuales se encuentran limitados por las propiedades químicas del componente.

5.1.5.2 Preparación de componentes de plástico

En el caso de los componentes de plástico que encontramos como tapones de viales e incluso como componentes en jeringas pasa por las siguientes operaciones:

- 1) Lavado: el primer objetivo de esta etapa es remover materia particulada del plástico. El proceso de lavado se realiza sin la ayuda de detergente pues, potencialmente, grandes cantidades de residuos de detergente pueden ser muy difíciles de remover.
- 2) Esterilización: generalmente se emplea autoclave. Éste es el método de elección debido a la rapidez con que el calor penetra. La lentitud con que penetra el calor seco puede secarlo y fracturarlo. Usar un gas como el óxido de etileno puede ser muy difícil de liberar de la matriz que constituye cada tapón. Después de pasar por el autoclave el tapón debe secarse. Esto se logra aplicando vacío directamente en el autoclave, ó a bajas temperaturas en vacío. Los tapones esterilizados y secos se almacenan después en un área limpia, fresca y con humedad controlada, de preferencia bajo flujo laminar. Es importante resaltar que debe determinarse el tiempo que puede almacenarse bajo estas condiciones los tapones y cierres, y documentarlo, pues conforme aumenta el tiempo de almacenamiento se incrementa el riesgo de contaminación.
- 3) Siliconización: esta última etapa no siempre es necesaria, sólo cuando los componentes deben insertarse en un contenedor a alta velocidad para después emplearlos en el equipo de llenado y sellado. Actualmente se trata de eliminar el uso de silicón y se busca que los tapones se encuentren recubiertos con material polimérico que provee de lubricación adecuada sin la necesidad de aplicar lubricantes exteriores. Esto minimiza la posibilidad de contaminar el producto con residuos de silicón.

5.1.5.3 Preparación de componentes de vidrio.

Los componentes de vidrio (viales, ampollitas, botellas, cartuchos de jeringas) son mucho más estables que los componentes de plástico, pueden ser almacenados por más tiempo, a más altas temperaturas y humedades. De la misma forma que los componentes de plástico, deben ser lavados, esterilizados, y en caso de ser necesario siliconizados.

1) Lavado: El lavado de los componentes de vidrio para productos estériles representa todo un reto, en él debe ponerse especial atención pues no es tan inerte como se supone ya que la superficie del vidrio puede reaccionar. Existe una gran variedad de máquinas disponibles para limpiar viales, botellas, ampollitas, contenedores de plástico, cartuchos de jeringas, etc. Básicamente para limpiar contenedores se emplean ciclos alternando lavados con agua y aire, variando la presión y el tiempo. Una opción dentro de este proceso es emplear vapor como parte del ciclo de lavado con agua. Cabe resaltar que el agua y el aire empleados en los ciclos de lavado deben ser filtrados para reducir el contacto de los contenedores con partículas durante el lavado. El tamaño de poro que normalmente se emplea es de 0.22 μm y claro se usa agua caliente y libre de pirógenos. Un ciclo típico de lavado incluye las siguientes etapas con un tiempo de un minuto cada uno:

Lavado interno: agua filtrada caliente libre de pirógenos.

Lavado externo: agua caliente libre de pirógenos.

Interno: aire filtrado.

Lavado interno: agua filtrada caliente libre de pirógenos.

Lavado externo: agua caliente libre de pirógenos.

Interno: aire filtrado.

Lavado interno: agua filtrada caliente libre de pirógenos.

Interno: aire filtrado.

Los viales o ampollitas se remueven después para llevar a cabo la esterilización, la cual se realiza empleando calor seco, debido a que es el único método que consistentemente destruye pirógenos. El tiempo de exposición depende claro del tamaño del lote, sin embargo normalmente se utiliza un ciclo de 4 horas a 250°C. Los contenedores de vidrio estériles y des-pirogenizados se almacenan en vasijas de acero inoxidable en un área limpia, fresca, de humedad controlada, y de preferencia bajo flujo laminar.

5.1.5.4 Preparación del agua para fabricar inyectables.

En condiciones normales, un vehículo carece de actividad terapéutica y no es tóxico. Sin embargo, es de gran importancia en un inyectable porque presenta la forma activa del compuesto en los tejidos corporales para su absorción. Por lo común, la absorción es más rápida y completa cuando el principio activo se presenta como solución acuosa. La modificación del vehículo con líquidos miscibles con agua o la sustitución por líquidos inmiscibles con agua suele disminuir la tasa de absorción.

No debe haber duda alguna que el agua debe clasificarse como un ingrediente del producto. El agua es parte fundamental de la formulación, de las operaciones dentro del procesamiento, y como parte del proceso de limpieza final de una superficie que se encuentra en contacto con el producto.

Existe una gran variedad de términos empleados para distintos tipos de agua, dependiendo de su fuente, tratamiento, calidad, o uso, y no todos los grupos involucrados utilizan la misma terminología.

La FEUM clasifica diferentes tipos de agua que en general presentan distintas características, de su clasificación el agua purificada y el agua para fabricación de inyectables representan materiales empleados como ingredientes, mientras que las demás representan en sí, preparados farmacéuticos. A continuación se definen los distintos tipos de agua que hallamos en la FEUM:

Agua purificada: se usa como aditivo en la mayoría de los preparados farmacéuticos en operaciones de limpieza.

Agua purificada estéril: es agua purificada, envasada, y suministrada estéril, se utiliza para preparados farmacéuticos no parenterales.

Agua para la fabricación de inyectables: es un aditivo para la fabricación de inyectables y también para la limpieza de equipos.

Agua para la preparación de inyectables: es agua para la fabricación de inyectables envasada y suministrada estéril, se usa principalmente como diluyente de preparaciones parenterales.

Agua estéril bacteriostática para la preparación de inyectables: es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y que contiene agentes antimicrobianos. Este tipo de agua debe emplearse asegurándose de la compatibilidad de los agentes antimicrobianos y los fármacos que serán disueltos en ella.

El vehículo de mayor importancia para los productos parenterales es el agua. La satisfacción de especificaciones de la USP y de la FEUM relacionadas al agua para fabricar inyectables y para la higiene de superficies que se encuentran en contacto con el producto es posible a través del proceso de destilación o de osmosis inversa.

Sólo por medio de estos dos métodos es posible separar de manera adecuada diversos líquidos, gases, y sólidos que contaminan el agua.

Cabe esperar que el agua de la fuente de provisión esté contaminada con minerales y sustancias orgánicas naturales en suspensión, sales minerales disueltas, y productos químicos industriales o agrícolas. Así, esta agua debe pretratarse mediante alguno de los métodos siguientes o por una combinación de ellos: ablandamiento químico, filtración, desionización, adsorción con carbón activado, u ósmosis inversa.

El método más empleado y aceptado para producir agua de alta pureza para propósitos farmacéuticos es el proceso de destilación. Si una unidad de destilación es diseñada, construida y operada adecuadamente debe dar una calidad de agua estéril y libre de pirógenos. Es también el método más seguro, pero a su vez, el más caro para el tratamiento de agua, envuelve altos costos para su operación y mantenimiento, razón por la cual no podría ser el mejor método de producción de agua para otros propósitos que no sean para aplicaciones críticas.

El método consiste en elevar la temperatura del agua entrante en una línea de alimentación hasta su temperatura de ebullición para que de esta manera el vapor generado pase por un separador, una subsecuente condensación por enfriamiento genera agua pura. Las impurezas generadas quedan atrás en el evaporador.

En general, un destilador convencional es un hervidor (evaporador) que contiene agua de alimentación (destilando), una fuente de calor para evaporar el agua en el evaporador, un espacio superior sobre el nivel del destilando, con superficies condensadoras para el reflujo del vapor, con lo que se retornan las impurezas no volátiles antes de que se condense vapor de agua caliente y un condensador para eliminar el calor de vaporización, con lo que se convierte el vapor de agua en un destilado líquido.

Existen tres métodos principales para la obtención de agua de alta pureza: destilación de efecto único, multiefecto y por compresión de vapor.

El primero de ellos consiste simplemente en un contenedor de evaporación, un separador y un condensador (intercambiador de calor), en este tipo de unidades el agua es evaporada y

condensada en una sola etapa. En la destilación multietapas se emplean dos o más evaporadores en serie, en ellos el calor latente en el vapor destilado de un efecto o etapa vaporiza el agua en la siguiente etapa. En la destilación por compresión de vapor se recobra el calor latente en el evaporador y se usa un compresor, para comprimir el vapor, para de este modo elevar la temperatura y presión y poder emplearlo como fuente de calor para el evaporador.

El proceso de ósmosis inversa, tal como lo sugiere el nombre, invierte el proceso natural de permeación selectiva de moléculas a través de una membrana semipermeable que separa dos soluciones acuosas de concentraciones distintas. La presión, por lo general de 200-400 psig, se aplica para superar la presión osmótica y forzar al agua para atravesar la membrana.

Las membranas, en general compuestas de ésteres de celulosa o poliamidas, se seleccionan para proveer un rechazo eficaz de moléculas contaminantes del agua sin tratar. Las moléculas más difíciles de eliminar son las inorgánicas pequeñas, como el cloruro de sodio. A veces se usa el paso a través de dos membranas en serie para aumentar la eficiencia en la eliminación de estas moléculas pequeñas y reducir el riesgo de falla estructural de una membrana para eliminar otros contaminantes, como bacterias y pirógenos.

Sea cual fuere el sistema utilizado para preparar el API, se requiere su validación para asegurar que produce en forma continua y confiable el agua con la calidad química, física y microbiológica requerida. Esto debe comenzar con la determinación de las características de la fuente de agua e incluye los sistemas de pretratamiento, producción, almacenamiento y distribución. Todos estos sistemas en conjunto, incluidos su correcta operación, y mantenimiento determinan la calidad definitiva del API.

5.2 Análisis de la manufactura de los inyectables de bajo volumen más comunes.

Los medicamentos inyectables de bajo volumen más comunes caen en alguna de las siguientes categorías: (1) soluciones, (2) suspensiones/dispersiones, y (3) sólidos para constitución.

A continuación se describen en forma general los métodos que con mayor frecuencia se emplean dentro de la industria para generar este tipo de medicamentos.

5.2.1 Preparación de *soluciones* parenterales de bajo volumen.

Una solución estéril es la forma de dosificación parenteral de bajo volumen más común. La preparación de una solución implica la disolución de todos los ingredientes en un sistema adecuado de solventes, de los cuales el más común es el agua, aunque en ocasiones es necesario el uso de sistemas cosolventes cuando el principio activo no puede disolverse solo en agua. Cuando el principio activo no es soluble en agua deben emplearse sistemas no acuosos, para ello se usan aceites de origen vegetal.

La composición de una solución estéril no es complicada, aunque además del principio activo puede contener uno o más de los siguientes componentes:

- Ajustadores de presión osmótica, tales como el cloruro de sodio o manitol.
- Para contenedores multi-dosis se requiere la presencia de agentes bactericidas.
- Se emplean agentes reguladores del pH tales como sales de fosfatos, acetatos, y citratos; la elección del sistema a emplearse se determina por el pH deseado y la compatibilidad del principio activo con el sistema regulador.
- Ajustadores de pH como el hidróxido de sodio o el ácido clorhídrico.
- Antioxidantes tales como compuestos de bisulfito, ascorbato, o citrato para conservar compuestos oxígeno-lábiles.
- Agentes quelantes como el EDTA para secuestrar metales pesados que podrían catalizar reacciones de degradación.

Aún cuando la preparación de una solución estéril parece una tarea simple nunca pueden olvidarse las condiciones que deben prevalecer en los cuartos limpios y las técnicas de preparación necesaria para minimizar la contaminación microbiana y por partículas, estos dos últimos aspectos – la limpieza y las técnicas asépticas – son los que dificultan la producción.

En la tabla 2 se presenta la composición de una solución clásica inyectable, en este ejemplo debe asumirse que se trata de una presentación multi-dosis cuyo principio activo es termo-lábil y por

tanto no puede ser esterilizado en forma terminal. La figura 2 muestra gráficamente las etapas del proceso de manufactura.

Tabla 2 Formulación de una solución inyectable multi-dosis.

Ingrediente	Dosis	Clasificación del ingrediente
Activo soluble	10 mg	Principio activo
Fosfato monobásico de sodio (monohidratado)	8.30 mg	Agente regulador de pH
Fosfato dibásico de sodio (anhídrido)	11.29 mg	Agente regulador de pH
Alcohol bencílico	9.0 mg	Conservador
Hidróxido de sodio	c.b.p. pH 6.8 a 7.0	Ajustador de pH
API	c.b.p. 1 ml	Solvente

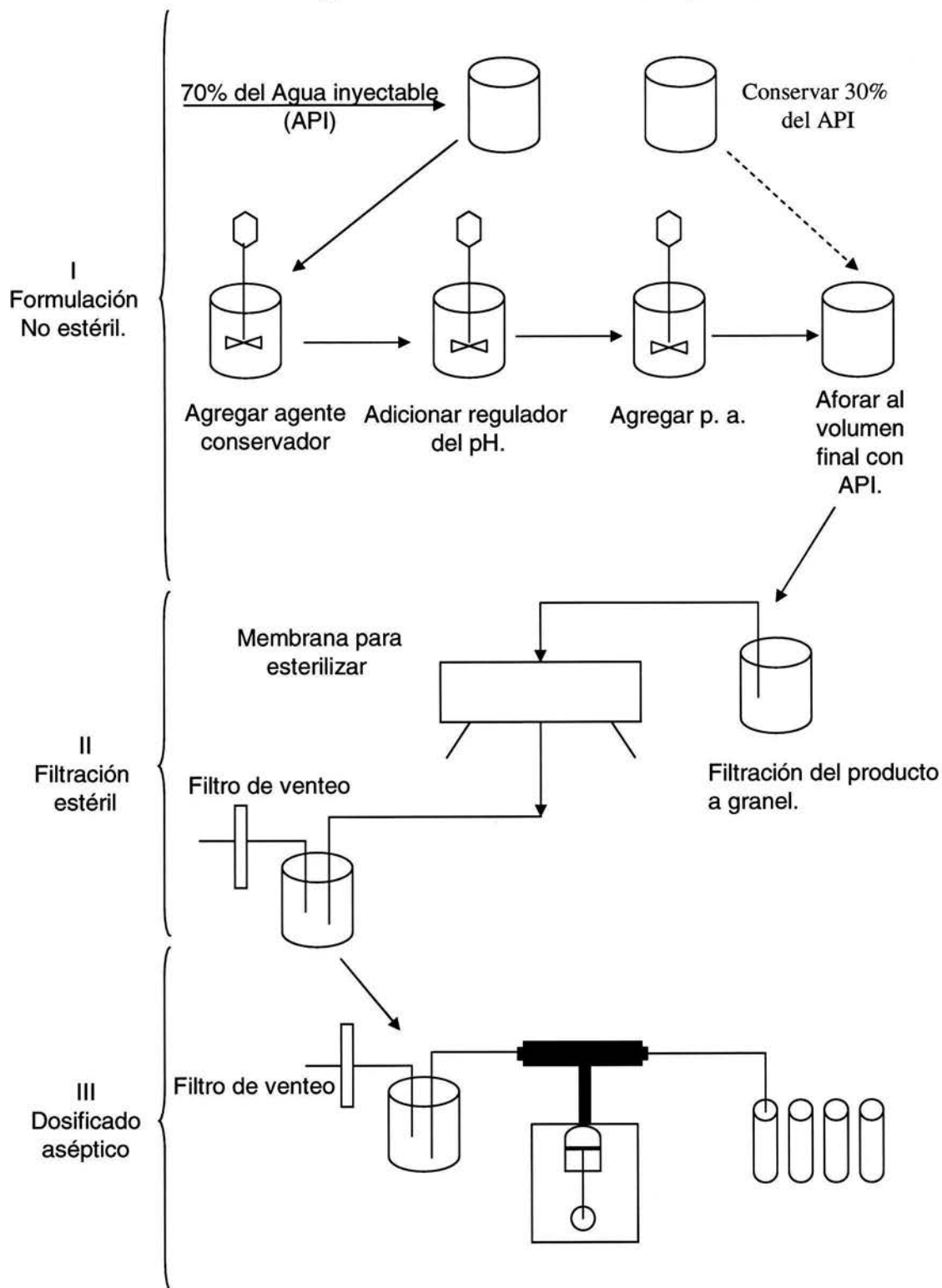
Operación I Formulación no estéril

1. Colectar el 70% del volumen total de agua para fabricación de inyectables (API) en un tanque a presión de acero inoxidable.
2. Adicionar a este primer tanque el agente conservador.
3. Colectar en un tanque ventilado de acero inoxidable la cantidad de agua para fabricación de inyectables equivalente al 30% del volumen final deseado, adicionar conservador y guardarlo para ajuste del volumen al final.
4. Adicionar y disolver con agitación el agente regulador del pH y ajustarlo con solución de NaOH o HCl según sea el caso.
5. Adicionar y disolver con agitación el principio activo.
6. Llevar el lote al volumen final con API y mezclar adecuadamente.

Operación II Filtración aséptica

1. Esterilizar el producto a granel de la *Operación I*, mediante filtración a través de una membrana estéril esterilizante.
2. Recibir granel filtrado en un tanque estéril de acero inoxidable.

Figura 2: Producción de una solución inyectable



Operación III Dosificado aséptico.

1. Subdividir asépticamente la solución estéril en contenedores estériles apropiados.
2. Aplicar asépticamente los sistemas de cierres esterilizados y tapar.
3. Muestrear a lo largo de la operación de llenado a intervalos predeterminados por el equipo de control de calidad y hacer pruebas de variación de volumen
4. Realizar pruebas de hermeticidad a todas las unidades del lote.
5. Inspeccionar visualmente todas las unidades para verificar defectos y presencia de partículas.
6. Proporcionar muestras al laboratorio de control de calidad para realizar pruebas.

5.2.2 Preparación de suspensiones parenterales de bajo volumen.

Las suspensiones inyectables resultan ser mucho más complicadas en su composición que las soluciones estériles. Por tanto, son más difíciles de procesar. Generalmente las distintas partes de la formulación se preparan y esterilizan por separado para después combinarse asépticamente dando lugar a un sólo lote a granel para su posterior subdivisión estéril. Es evidente que la naturaleza de la preparación final impide su esterilización a través de filtración. El principio activo generalmente se esteriliza mediante precipitación, y/o cristalización.

Es importante señalar que no es recomendable esterilizar la suspensión mediante el uso de autoclave ya que al incrementarse la temperatura lo hace también la solubilidad y por tanto existe el riesgo de que los sólidos se disuelvan y subsecuentemente se descompongan o recristalicen en formas desconocidas cuando disminuya la temperatura.

Debido a las limitaciones de otros métodos de esterilización se emplea la llamada cristalización o precipitación para la preparación de un sólido estéril antes de adicionarse a la suspensión. Ésta consiste en la disolución del principio activo en un solvente, usualmente orgánico. La solución se esteriliza mediante filtración a través de una membrana cuya porosidad es de 0.2 μm o menor y colectado en un recipiente estéril dentro del cual se encuentra un líquido estéril en el cual el principio activo es insoluble provocando su precipitación, el precipitado se colecta asépticamente mediante el uso de equipo de filtración y lavado con más líquido estéril donde el p. a. es insoluble. El precipitado ya lavado se seca con aire en una campana de flujo laminar o empleando aire caliente estéril, o una estufa de vacío. Si el tamaño de partícula de los sólidos no es el adecuado entonces es necesario un proceso de molienda, el más común es empleando aire, el cual

deberá ser también un proceso estéril. Una vez que el sólido con tamaño de partícula adecuado está disponible entonces puede comenzar el proceso de manufactura. El sólido molido se colecta en recipientes limpios y estériles, y se muestrea asépticamente para determinar tamaño de partícula, forma del cristal, y limpieza.

A continuación se describe el método de manufactura de una suspensión inyectable en la cual el principio activo debe ser esterilizado. La figura 3 muestra el proceso.

Operación I Preparación de una pasta saturada de cloruro de sodio y el fármaco.

1. Colocar en una botella de boca ancha, limpia y tarada, de vidrio Pyrex que ha sido calibrada para el volumen deseado, todo el cloruro de sodio requerido para ajuste de tonicidad de la fórmula y agua en cantidad suficiente para disolver todo el cloruro de sodio.
2. Mezclar adecuadamente, mediante el uso de una barra magnética o con un mezclador eléctrico estándar.
3. Adicionar lentamente la cantidad requerida del fármaco insoluble.
4. Empapar todo el sólido, mediante mezclado, tanto como sea posible.
5. Sellar la botella con un tapón que contenga un tubo de acero inoxidable sellado al final; la porción sellada del tubo debe extenderse hasta el centro de la pasta. El tapón debe contener también un orificio de venteo.
6. Por seguridad colocar la botella en una lata de metal y sellar para autoclave.

Operación II Solución de Carboximetilcelulosa de sodio (CMC)

1. Colocar en un recipiente adecuado la cantidad predeterminada de API necesaria para disolver la CMC. (80°C).
2. Dar agitación tipo vórtex.
3. Lentamente, agregar la cantidad deseada de CMC.
4. Agitar vigorosamente hasta que no se vean polvos o agregaciones gelatinosas y, en tanto está caliente, clarificar con un filtro.
5. Llevar la solución de CMC al volumen deseado utilizando API a 80°C.
6. Colectar el CMC clarificado en una botella Pyrex adecuada. Por seguridad colocar la botella en una lata de metal para autoclave. Insertar parcialmente un tapón, cubrir entonces el cuello de la botella y el tapón con papel kraft.
7. Introducir al autoclave.

Operación III Solución de polisorbato 80

1. Colocar en un contenedor adecuado la cantidad necesaria de polisorbato 80.
2. Agregar una cantidad suficiente de API (80°C) para llevar la solución al volumen deseado.
3. Colocar la solución de polisorbato 80 dentro de una botella limpia de vidrio Pyrex e insertar parcialmente un tapón cubierto con papel kraft. Amarrarlo al cuello de la botella.
4. Colocar la botella en una lata de metal, llevar al autoclave.

Operación IV Agua estéril para inyectable

1. Colocar en una botella de vidrio Pyrex un exceso de API a 80°C para ajuste final de volumen de la suspensión a granel.
2. Insertar parcialmente un tapón cubierto con papel kraft. Amarrarlo al cuello de la botella.
3. Colocar la botella en un lata de metal, llevar al autoclave.

Operación V Solución conservadora

1. Disolver el conservador en una cantidad suficiente de API en un contenedor adecuado.
2. Mezclar adecuadamente y transferir a un tanque a presión de acero inoxidable.

En el autoclave:

1. Colocar dentro del autoclave los contenedores de los siguientes componentes:
 - I. Suspensión del fármaco insoluble en solución saturada de cloruro de sodio.
 - II. Solución de CMC.
 - III. Solución de Polisorbato 80.
 - IV. API.
2. El tubo de acero inoxidable que se introdujo a la suspensión del fármaco insoluble permite la introducción de un termopar a través del cual puede monitorearse la temperatura dentro de la lata, y así controlar la temperatura de esterilización, sin correr el riesgo de descomponer el principio activo.
3. Los contenedores se remueven del autoclave cuando se han enfriado lo suficiente después de cumplir con su ciclo.
4. Las siguientes preparaciones se colocan en un cuarto estéril y se les permite llegar a temperatura ambiente:
 - I. Pasta estéril fármaco/salina.

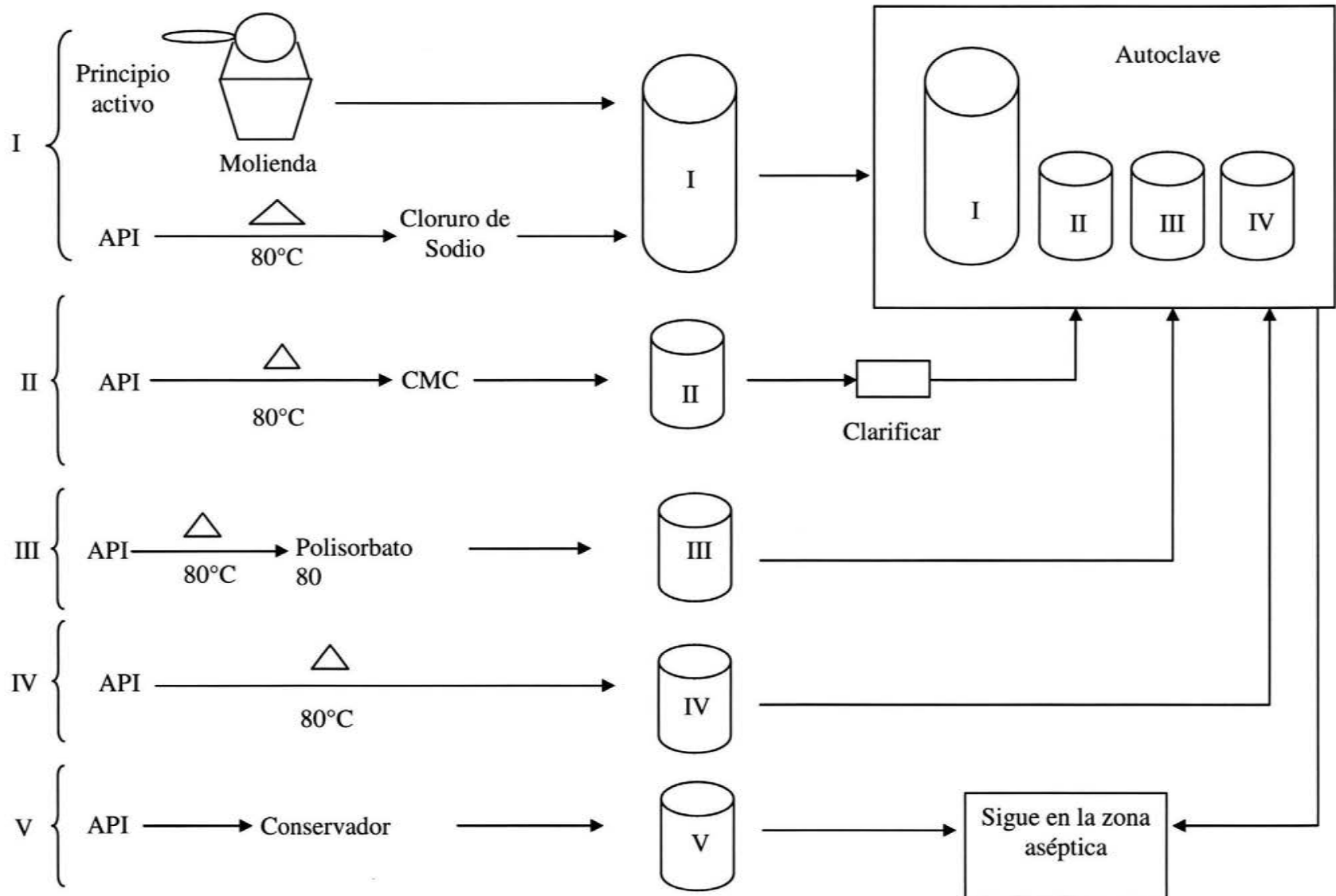


Diagrama 3: Proceso de una suspensión inyectable áreas limpias

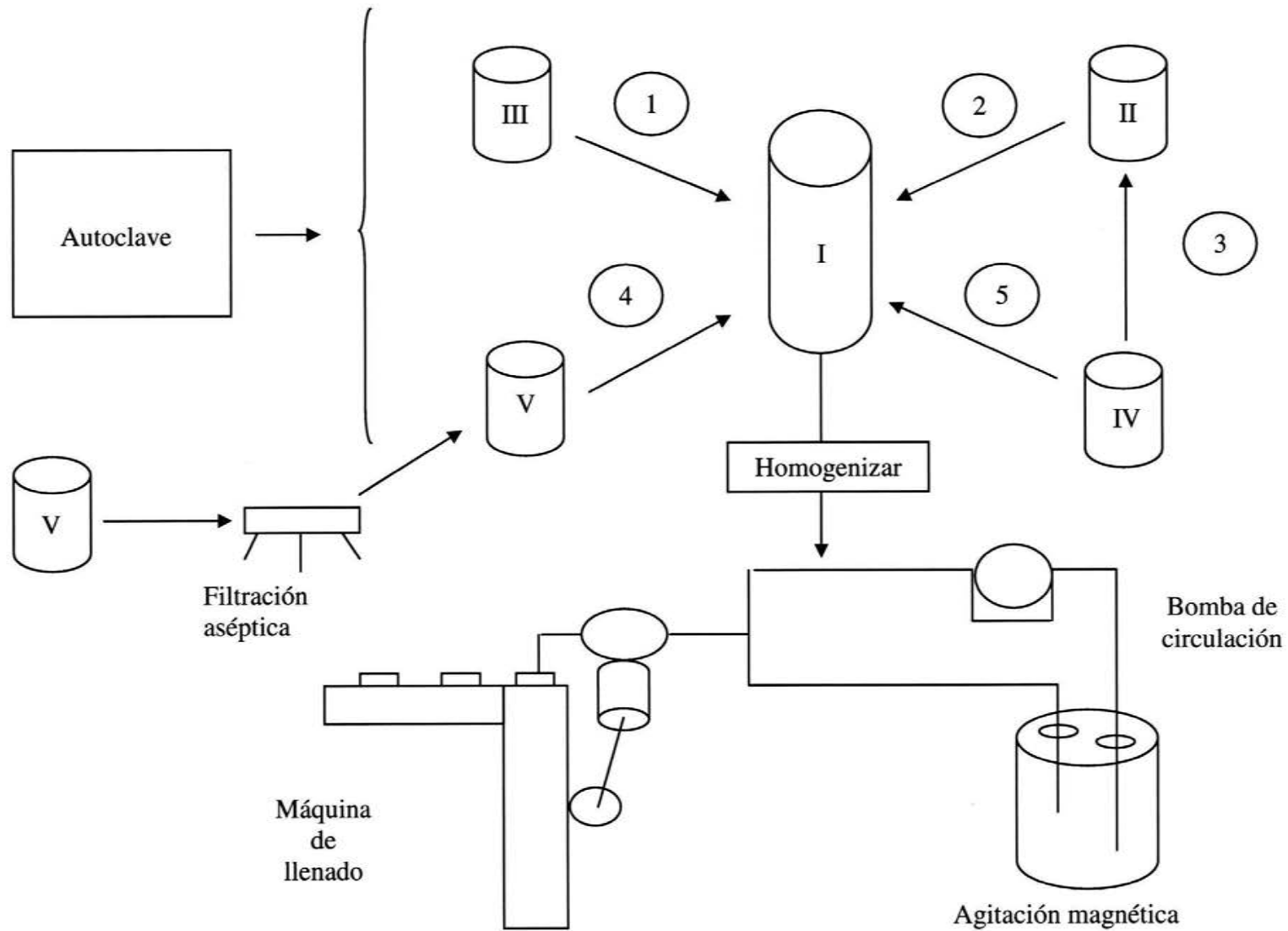


Diagrama 3.1: Proceso de una suspensión inyectable en áreas asépticas

- II. Solución estéril de CMC.
 - III. Debe resaltarse que la solución estéril de polisorbato 80 se agita cuidadosamente antes de enfriarse a temperatura ambiente para prevenir su solidificación.
 - IV. API.
5. Cuando las cuatro soluciones se encuentran a temperatura ambiente, los tapones se insertan asépticamente en el cuello de cada botella.

Formulación aséptica en el área de flujo laminar.

1. Asépticamente, bajo flujo laminar, transferir con mezclado la solución estéril de polisorbato 80 (solución III) a la pasta de fármaco/salina (Parte I). Mezclar hasta tener una pasta homogénea.
2. Asépticamente bajo flujo laminar, transferir con mezclado la solución de CMC (parte II) a la parte anterior (I-III).
3. La vasija de la parte II debe limpiarse a conciencia con API y así completar la transferencia. Mezclar adecuadamente hasta obtener uniformidad.
4. Filtrar asépticamente a través de una membrana esterilizante de 0.22 μm la solución conservadora (parte V) y adicionar a la suspensión I, II, y III.
5. Asépticamente llevar al volumen final de la suspensión con API, mezclar hasta uniformidad.

Homogenización aséptica.

1. Homogenizar asépticamente la suspensión estéril empleando un homogeneizador adecuado estéril.
2. Recircular la suspensión a través del homogeneizador sin presión por el tiempo que sea necesario.
3. Aplicar una presión de 1500 a 2000 psig y continuar la recirculación de la suspensión durante el tiempo que sea necesario.
4. En tanto la suspensión aún se bombea en el homogeneizador bajo una presión de 1500-2000 psig, verter asépticamente a un recipiente de vidrio Pyrex limpio y estéril, equipado con teflón estéril y un mezclador.
5. Agitar la suspensión continuamente hasta su subdivisión o intermitentemente por periodos de 3 ó 4 horas diariamente si es que se retrasa el dosificado.

Subdivisión aséptica

1. Transferir asépticamente la suspensión estéril a un aparato de dosificado adecuado.
2. Con agitación constante, subdividir asépticamente la suspensión en empaques adecuados.
3. Insertar asépticamente los tapones con un aparato apropiado.
4. Muestrear periódicamente para pruebas de esterilidad, volumen final, y uniformidad de la suspensión.
5. Inspeccionar cada unidad visualmente para detectar defectos, como variación de volumen, o presencia de materia particulada extraña.

5.2.3 Preparación de un polvo estéril para reconstitución.

Los polvos secos para reconstitución han ganado terreno en cuanto a las formas de dosificación estériles, pues gracias a esta formulación puede incrementarse la vida de anaquel de fármacos que son inestables cuando se encuentran en solución; además se prefiere cuando el principio activo no puede soportar el proceso de liofilización pues se ha observado que éste propicia la generación de un producto amorfo, o una mezcla de material cristalino y amorfo.

Dentro de la formulación de polvos lo esencial para la subdivisión aséptica es mantener la limpieza del área y el equipo. Debe tenerse cuidado de la entrada de aire y/o humedad a la mezcladora. La clave para un proceso exitoso radica en disminuir el exceso de manipulación por parte de operadores y de transferencia de polvos de un contenedor o mezclador a otro con el propósito de más mezclado, adiciones, o subdivisión. El exceso de operaciones incrementa la posibilidad de contaminación del producto con partículas tanto viables como no viables. Adicionalmente debe ponerse especial atención en lograr y mantener la uniformidad en el mezclado, en especial cuando alguno de los componentes está presente en una cantidad muy pequeña.

El proceso resulta un tanto complicado pues se requiere convertir un material a granel limpio, estéril y libre de pirógenos en unidades de dosificación que también son limpias, estériles, y libres de pirógenos.

El proceso en su totalidad debe ser capaz de garantizar un producto limpio, de rápida disolución, y de apariencia elegante. La forma farmacéutica debe ser clara y libre de partículas una vez que se ha reconstituido.

A continuación se describe uno de los métodos que se emplea con mayor frecuencia para la fabricación de polvos estériles para reconstitución. Cabe resaltar que en el mayoría de los casos los excipientes y aditivos se mezclan con el principio activo antes de subdividirlo, por ello es importante considerar características de los polvos tales como densidad, distribución de tamaño de partícula, forma de las partículas, tendencias de agrupación, cohesividad, carga, dureza, etc.

Después de la mezcla de los polvos en equipos estériles que impiden la entrada de aire, humedad, partículas, puede comenzar el proceso de llenado o subdivisión de polvos secos estériles.

Operación I Subdivisión

1. El polvo estéril del principio activo se transfiere asépticamente a la tolva de una mezcladora estéril. El polvo se mezcla en el tonelero con el fin de mantener una mezcla uniforme.
2. El polvo se dosifica asépticamente dentro de viales estériles utilizando un equipo de llenado. Los viales se cierran con tapones pre-esterilizados.
3. Es necesario ajustar el instrumento que controla el peso que se dosifica a cada vial. Los viales que han pasado ya por la dosificación se muestrean constantemente para determinar variación de peso y verificar presencia de partículas extrañas. El cierre y el sello se examinan también. Si el llenado, los niveles de partículas, y los cierres y sellos se encuentran conforme a especificaciones, la operación de llenado puede comenzar.
4. Se llenan los contenedores, se tapan y sellan en un área estéril y se pasan al área limpia de inspección que no es estéril. Cada vial se limpia, se lava, seca e inspecciona visualmente para asegurar que cada seguro tenga su cierre y sello.

Operación II Muestreo de la subdivisión.

1. Los contenedores se muestrean a intervalos predeterminados durante la operación de dosificado para verificar su contenido, claridad al reconstituirse con solución, y otras pruebas tales como pH, color, etc., que se requieran por el medicamento. El tiempo que ocupan dichas acciones es mayor al de llenado, por ello los contenedores se clasifican con base a horarios de dosificación y almacenados en cajas según la etapa de muestreo para poder identificarse con mayor facilidad.

5.2.4 Administración de personal

El factor determinante en la producción de medicamentos de calidad es sin duda el humano. Todo el grupo de trabajo debe estar debidamente motivado. Las personas involucradas deben ser capaces de disfrutar lo que están haciendo, además de estar motivados por un sentido de cumplimiento y responsabilidad. El personal debe sentirse orgulloso de generar productos seguros y estériles que serán administrados vía inyección a otro ser humano. El personal que colabora en la fabricación de inyectables es, sin duda, el elemento máspreciado, y éste debe reconocerse como tal a partir de la comprensión del impacto de esta forma farmacéutica.

Todos aquellos procesos en los que existe intervención directa del operador son etapas críticas del proceso de fabricación, por ello el personal responsable de la fabricación debe estar calificado con base en la capacitación, para la función que desempeña.

La capacitación de todo el personal debe incluir BPF, PNO's, y seguridad, además de generalidades de esta forma farmacéutica a partir de las cuales el operador comprenda el alcance y el impacto de errores durante la producción.

El personal debe ser sujeto a un estricto control sanitario ya que representa la fuente de contaminación más grande a lo largo de todo el proceso.

5.3 Validación, proceso indispensable en la fabricación de inyectables.

5.3.1 Análisis de la fabricación a partir del proceso de validación.

Hacer el análisis de la problemática que se vive durante la fabricación de inyectables puede parecer una tarea simple, aunque laboriosa; pues lo más evidente es concentrarse en desarrollar paso a paso la etapa de manufactura de los distintos tipos de inyectables existentes. Sin embargo, el análisis del proceso de fabricación de inyectables no puede limitarse a la producción en sí, en tanto la obtención de un producto de calidad es resultado de la interacción de una gran cantidad de procedimientos y sistemas que se relacionan antes, durante, y después de su manufactura. Entre otros podemos resaltar los que mayor impacto tienen en la integridad de un inyectable como son: los procedimientos en los que intervienen directamente los operadores, esterilización, proceso asépticos, sanitización de áreas y equipos, limpiezas, sistemas críticos, etc.

De esta forma, al comprender el proceso de validación, podremos:

- Evidenciar los elementos que durante la fabricación de inyectables impactan la calidad del producto final.

- Comprender que la validación es un proceso indispensable e insustituible para la producción de inyectables.

5.3.2 ¿Qué representa el proceso de validación?

El objetivo principal de cualquiera que trabaje en una planta farmacéutica es la generación consistente de productos de la calidad requerida al más bajo costo posible y para ello el proceso de validación representa una herramienta indispensable.

Según la FDA el proceso de validación se define como:

“...el establecimiento de evidencia documentada la cual provee la seguridad de que un proceso específico produce consistentemente un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”.

Existen tres motivos por los cuales la industria farmacéutica se preocupa porque sus procesos se comporten consistentemente bien conforme a lo planeado: regulación gubernamental, aseguramiento de la calidad, y reducción de costos.

- La regulación gubernamental a través de la NOM-059-SSA resalta entre muchos otros puntos los que se comentan a continuación:

En los puntos 5.6 y 5.7 se señala que el encargado del área de producción y del área de calidad, respectivamente, deben verificar entre otros aspectos: “*Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados*”.

En el punto 9.5.3 en el que se hace referencia al control de la producción de formas farmacéuticas estériles se indica que: “*Los procesos de esterilización deben estar validados*”.

En el punto 9.11 se hace referencia únicamente a la validación de procesos. Y muchos otros puntos en los que el proceso de validación es inherente.

- *Aseguramiento de la calidad*: sin el proceso de validación es imposible confiar en la calidad de los productos fabricados. Resulta imposible separar los conceptos de BPF del proceso de validación. Ambos son esenciales para el aseguramiento de la calidad. Además el proceso de validación normalmente permite mejorar los parámetros de calidad. Por otro lado ahora se entiende claramente las limitaciones de la evaluación del producto terminado, esto es, la realización de las pruebas de esterilidad, 100% de inspección para

presencia de partículas, determinación del principio activo, etcétera, no pueden garantizar que cada unidad de un lote cumple con especificaciones.

- *Reducción de costos:* la experiencia y el sentido común señalan que un proceso validado es más eficiente y por tanto tiene menos rechazos, desperdicios, y claro está, es un proceso que requiere menos re-trabajos.

De acuerdo con la FDA asegurar la calidad de un producto se deriva de la atención cuidadosa y sistemática de una importante cantidad de factores, incluyendo: selección de la calidad de componentes y materiales, productos adecuados, diseño del proceso, control estadístico del proceso, y evaluación del producto intermedio y terminado, etc.

Luego entonces es a través del diseño cuidadoso y validación de todo, el proceso y sus sistemas de control, que puede obtenerse un alto nivel de confianza de que todas las unidades fabricadas de un lote dado o de un conjunto de lotes cumplirán satisfactoriamente con las especificaciones deseadas.

La validación resulta un componente integral en la fabricación de medicamentos parenterales. El proceso de validación asegura la confiabilidad en un proceso dado para cumplir con las especificaciones predeterminadas de calidad, esto es: esterilidad, libres de pirógenos y libres de partículas, además de las características de potencia, seguridad, hermeticidad, etc.

Además es a partir de este proceso que pueden determinarse las variables del proceso, y los límites aceptables para dichas variables junto con los controles en proceso adecuados.

El proceso de validación es un elemento clave para asegurar la calidad del producto final, pues otorga mediante datos estadísticos documentados la seguridad de que un sistema se comporta tal y como fue diseñado y que el producto resultante cumple con todas las especificaciones.

5.3.3 Elementos del proceso de Validación

Requiere de la calificación de cada uno de los elementos importantes de un proceso. Calificación hace referencia a realizar pruebas que determinen si un componente del proceso posee los atributos requeridos para obtener la calidad específica de un producto.

Cabe señalar que la calificación esta relacionada con componentes o elementos del proceso y la validación trata con procesos completos en la manufactura del producto.

Algunos de los componentes que normalmente se consideran en un proceso de validación son:

- *Procedimientos de análisis:*

La validación de una prueba analítica descubre la exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y robustez del método. Debido a que los procedimientos de pruebas analíticas se emplean en la calificación de otros componentes del proceso su calificación es una de las primeras tareas en realizarse.

- *Calibración de instrumentos:*

Para controlar el proceso se requiere del uso de una gran cantidad de instrumentos de medición, por ello la calibración de éstos es crítica para el proceso.

Algunos instrumentos que requieren calibración son: termómetros, barómetros, medidores de humedad relativa, conductímetros, cronómetros, alarmas, balanzas, espectrofotómetros, etc.

Calibrar se define como la comparación de una medida estándar o instrumento de conocida exactitud con otro estándar o instrumento para detectar, correlacionar, reportar, y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del aparato que esté siendo comparado.

- *Sistemas críticos:*

Un sistema crítico es aquel que la planta requiere para operar diariamente, por ejemplo: de aire, agua, instalación eléctrica, vacío, nitrógeno, etc.

Todos estos son sistemas que deben operar a un nivel tal que permita mantener los requisitos de calidad del producto final. La calificación de dichos sistemas consiste en tres etapas:

1) Diseño, 2) Instalación, y 3) Monitoreo.

- *Calificación del operador:*

La capacitación y la experiencia del operador son un elemento clave en la validación. Sin la capacitación adecuada un operador no comprende la importancia de evitar cambios en procesos ya validados. La evaluación de la capacitación del personal que colabora en operaciones asépticas puede realizarse de varias formas:

1. Participación satisfactoria en el llenado aséptico simulado
2. Muestreando las superficies de su vestido
3. Analizando sus observaciones documentadas
4. Exámenes escritos

- *Materias primas y material de empaque:*

La calificación de materiales involucra el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros de dichos materiales. Se vuelve necesario entonces la calificación del proveedor, lo cual incluye el análisis de muestra y la auditoría a sus instalaciones.

- *Equipo:*

La calificación del equipo comienza con su diseño y/o selección, seguido de la instalación y operación. También requiere del desarrollo de procedimientos escritos sobre operación del equipo, desarrollo de programas de mantenimiento preventivo, la validación de procedimientos de limpieza, además de la capacitación del personal que la realice.

Si el equipo debe estar libre de pirógenos y estéril entonces los procedimientos deben demostrar que realmente son efectivos para despirogenizar y esterilizar al equipo.

- *Instalaciones:*

La calificación de instalaciones requiere de cuatro etapas: diseño, construcción, verificación, y mantenimiento.

En la etapa de diseño o planeación debe considerarse: la intención de las instalaciones, el producto que será fabricado en ellas, BPF, y requerimientos de eficiencia, así como el costo, etc.

En la fase de construcción se requiere especial supervisión para que se cumplan las especificaciones del diseño.

El proceso de verificación determina si las instalaciones construidas cumplen con todas las especificaciones; comienza junto con la construcción, y termina con la calificación del equipo, y sistemas de soporte.

La última etapa de la calificación de instalaciones consiste en el establecimiento de programas de mantenimiento preventivo, limpieza, sanitización, procedimientos de monitoreo ambiental, etc.

- *Calificación de las etapas de manufactura:*

En el caso de un producto parenteral típico las etapas son:

1. Obtención de materias primas.
2. Preparación de componentes.
3. Manufactura.
4. Filtrado estéril.
5. Dosificado.
6. Esterilización terminal.

7. Inspección óptica.
8. Evaluación de producto a granel y terminado.
9. Empaque.

Los controles en proceso en la fabricación de inyectables permiten controlar el dosificado, el análisis de los datos sobre control ambiental, la cuenta de microorganismos en agua, la acumulación y análisis de datos de producto intermedio, etc.

- *Diseño del producto:*

Consiste en la formulación, sistema contenedor-tapón, procedimientos básicos de manufactura, especificaciones de control de calidad. El objetivo es desarrollar procesos lo suficientemente robustos como para tolerar cambios menores en materiales y equipos sin que afecte las características del producto.

- *Documentación del proceso:*

Con base en las Buenas Prácticas de Fabricación los productores deben conservar registros del proceso de documentación. Dichos documentos ofrecen las instrucciones paso a paso al operador y los espacios para registrar los datos específicos de un lote dado. Los registros de producción incluyen información tal como: número de lote y cantidades de materias primas, fecha y hora de inicio y término, identificación del personal, y medición de variables clave durante el proceso. Los registros de cada lote normalmente están respaldados por Procedimientos Normalizados de Operación, los cuales proveen de la información para la ejecución adecuada de alguna tarea.

- *Control de cambios:*

Todos los cambios al producto, proceso, materiales, y equipo, que puedan comprometer el estatus del sistema como validado debe ser considerado para ingresar a un programa de control de cambios. Esta documentación normalmente se administra por un comité de representantes de Aseguramiento de calidad, Investigación y desarrollo, Mantenimiento, y de Manufactura. El comité evalúa la modificación propuesta y determina si el cambio afecta el estatus del sistema como validado, para después recomendar recalificación o revalidación en caso de ser necesario.

5.3.4 Validación de procesos asépticos

La mayor parte de los esfuerzos para definir la validación de un proceso aséptico se han concentrado en el rango de actividades tangibles que van dentro de la manufactura de productos estériles, esto es, descripciones extensas de los elementos de diseño de instalaciones, programas

de validación de la esterilización, programas de monitoreo ambiental y del dosificado aséptico. Comparativamente se ha escrito poco acerca del elemento más importante en el proceso aséptico: el operador que prepara el equipo o actúa directamente en la operación aséptica.

Desafortunadamente la mayor parte de las guías de información de validación de procesos asépticos se han centrado en elementos individuales, definiciones o simplemente miradas generales.

A continuación se resaltaré la importancia del personal y del ambiente como los elementos más importantes en el aseguramiento de la calidad (sin quitar importancia a los elementos y sistemas de instalaciones y equipos)

Actualmente se sabe que ningún factor tiene mayor influencia en el nivel de seguridad de un proceso aséptico que aquellas funciones realizadas por los operadores – además de ser el parámetro más difícil de controlar –, así, hoy por hoy en todas las operaciones asépticas el operador debe manipular material previamente esterilizado y en un ambiente controlado. Por este hecho se propone que las prioridades asignadas a la validación de procesos asépticos sean reevaluados y las actividades relacionadas con el personal obtengan un mayor énfasis.

Considere los elementos de manufactura aséptica listados en la Tabla 3 Elementos involucrados en la manufactura aséptica.

Claramente la validación de procesos asépticos representa una tarea mucho más grande que la validación de cualquier otro proceso dentro de la industria farmacéutica. A continuación haremos un análisis de las distintas tareas que normalmente se requieren en la fabricación de inyectables, su contribución al aseguramiento de esterilidad, y la necesidad de validar cada proceso.

A.- Esterilización de componentes:

Incluye la despirogenización y esterilización de las ampollitas o viales de vidrio, tapones, y otros elementos que forman parte del contenedor. Estos materiales normalmente se procesan a través de esterilizaciones con vapor y estufas de calor seco. La validación de estos sistemas se logra a través de una buena documentación y procedimientos bien redactados y fáciles de seguir.

Cualquier variación en el desarrollo humano durante la realización de la operación tendrá un efecto de gran impacto en la efectividad del proceso, y por tanto contra la calidad del medicamento inyectable. Si se realiza adecuadamente el nivel de aseguramiento de esterilidad que se logra a partir de métodos físicos es de 10^{12} o mayor, de esta forma, puede considerarse

estadísticamente insignificante en el contexto de procesos asépticos convencionales la intervención humana.

Tabla 3 Elementos involucrados en la manufactura aséptica.

Tarea	Dificultad para validar	Efectos en el aseguramiento de la esterilidad
Esterilización componentes	Fácil	Muy Elevado
Esterilización del producto	Fácil	Muy Elevado
Esterilización del equipo	Fácil	Muy Elevado
Diseño de cuartos	N/A	Moderado
Monitoreo de partículas	Fácil	Muy Elevado
Monitoreo de viables	Moderado	Muy Elevado
Monitoreo del personal	Moderado	Muy Elevado
Sanitización	Difícil	Muy Elevado
Vestido de personal	Difícil	Muy Elevado
Transferencia de materiales	Difícil	Elevado
Técnicas asépticas	Difícil	Muy Elevado
Ensamble aséptico	Difícil	Muy Elevado

B.- Esterilización del producto:

La esterilización de la mayor cantidad de formulaciones requiere el uso de filtración. La filtración puede realizarse justo antes del dosificado en el envase primario (para lo cual se usan filtros en línea en la máquina de dosificado), o en operaciones previas. Aquí una vez más los procedimientos de validación del proceso de filtración están bien establecidos, además ahora los fabricantes de filtros ofrecen sistemas automatizados que minimizan la variación de resultados de integridad.

Los métodos de esterilización usados para productos que no pueden ser filtrados fácilmente incluyen esterilización con vapor, radiación, y esterilización por gas.

El efecto en la variabilidad relacionada con la actividad del operador para cada uno de estos métodos es muy pequeño para un proceso ya validado.

C.- Equipo de esterilización:

El equipo se esteriliza con el objetivo de eliminar los microorganismos de las superficies que entran en contacto con el producto. Los procedimientos de esterilización utilizados en la preparación de productos asépticamente dosificados utilizan procedimientos de calor húmedo o seco mediante estufas ó túneles de calor seco.

La validación de estos procedimientos es prácticamente idéntica con lo requerido para formulación y empaque, como tal, tiene la misma dependencia limitada en actividades del operador y por tanto prácticamente inalterada por el operador del equipo.

D.- Diseño de instalaciones:

El diseño en sí del procesamiento aséptico no es validable directamente, pero la atención en detalle a éste es importante. Un diseño exitoso abarca aspectos tales como colocación de los cuartos y materiales para la construcción, considerando presurización de los cuartos y su sanitización.

Un buen diseño es uno en el que el mantenimiento efectivo sobre los niveles de microorganismos puede realizarse sin interferir con la productividad y el confort del trabajador. Las mejores instalaciones son fáciles de mantener, eficientes en cuanto operaciones, proveen de máxima protección al producto y de ambiente seguro para trabajar. Las instalaciones que proveen del más alto nivel de separación entre personal y material estéril son las preferibles.

E.- Monitoreo y control de partículas:

El monitoreo de partículas en un ambiente de procesamiento aséptico es una tarea bastante sencilla. La exactitud y precisión con que se miden depende en gran parte del instrumental que se utilice. Una vez que el equipo ha sido calibrado la influencia del operador debe ser mínima. El instrumental más reciente disminuye prácticamente toda influencia humana al actuar automáticamente.

La regulación de los niveles de partículas está relacionado con el diseño de la Unidad Manejadora de Aire (HVAC systems: Heating, ventilation, and air conditioning system), las instalaciones y el personal que labora dentro de ellas. En la preparación de productos estériles por métodos asépticos, la habilidad para controlar los niveles de partículas es crítico junto con el control de microorganismos en el área de producción y materias primas.

F.- Monitoreo y control de microorganismos:

La medición de partículas viables en un área de procesamiento aséptico parece una tarea relativamente sencilla. Existe una gran cantidad de métodos de muestreo para la enumeración de organismos viables en aire y superficies. En realidad el control de viables relacionado con un área de procesamiento aséptico (APA) es una tarea que debe realizarse pensando a futuro; esto es simplemente, poniendo especial atención en la esterilización, sanitización, procedimientos de vestido, y una conducta adecuada dentro de las áreas, todo lo anterior da como resultado un mayor control.

La influencia del personal en la regulación de organismos viables es mucho más importante que en cualquiera de las actividades antes mencionadas.

El efecto de cualquier nivel de microorganismos sobre el nivel último de aseguramiento de esterilidad de inyectables producidos en el APA es enormemente dependiente de la proximidad de los microorganismos presentes a los materiales expuestos, superficies, y componentes.

La variación del comportamiento humano es un factor importante en el mantenimiento del ambiente en un APA. Es también una variable en la recolección y pruebas de muestras microbianas.

Cuando una firma es incapaz de controlar los niveles microbianos en sus áreas de procesamiento aséptico, su habilidad para producir material estéril puede cuestionarse.

G.- Monitoreo del personal:

El objetivo de este monitoreo es determinar si el operador es capaz de mantener las condiciones de esterilidad en tanto realiza manipulaciones asépticas.

Para realizar este monitoreo existen serias limitaciones que deben considerarse, entre otras:

- Sí el personal se monitorea al entrar en el área de procesamiento estéril, se encuentra vestido con un traje que acaba de ser esterilizado, y ello ignora la presencia microbiana que se genera durante su trabajo.
- Sí el personal se monitorea durante la operación por selección de individuos existe una mayor probabilidad de conocer los niveles de microorganismos presentes en un miembro del APA.
- Muchas firmas eligen muestrear a sus operadores a la salida del APA. En este caso los individuos han vestido su traje por varias horas y pueden mostrar altos niveles inaceptables de organismos.

- Los resultados del muestreo de personal no están disponibles sino hasta 72 hrs. después del monitoreo, así, no existe tiempo para corregir acciones. Los individuos sabrán de su habilidad (o inhabilidad) para mantener un campo estéril varios días después de que han concluido su tarea en el área aséptica. Esto limita la capacidad para realizar acciones correctivas.

De cualquier programa de monitoreo que se realice al personal lo importante es reconocerlo como los vectores de contaminación más importantes y su influencia en la conservación de manipulaciones asépticas. Los individuos son la parte más difícil de controlar de un sistema, y son la fuente más importante de contaminación.

H.- Sanitización:

Uno de los procedimientos que el personal realiza en el APA es la sanitización de superficies y equipos. La naturaleza manual de esta tarea resulta en un difícil programa de validación. La realización exitosa de esta tarea, como se confirma a través de un programa de validación, depende de la técnica del operador. El hecho de que se trate de una actividad manual limita la confianza en un programa de validación. Lo mismo sucede con los equipos dentro del APA que no pueden ser esterilizados y por tanto se sanitizan en toda su superficie, pues aunque no son zonas críticas están muy cerca de ellas y pueden ser el origen de contaminación.

I.-Vestido de Personal:

Es necesario asegurar que todo el personal que colabora en una APA cubra por completo su piel de forma tal que no entre en contacto directo con el ambiente. El uso de trajes estériles que cubren al operador permite reducir la contaminación del ambiente por microorganismos que crecen en el personal. Así, es de relevancia el procedimiento que siguen los operadores para vestirse, claro que contar con un PNO de vestido no asegura que el operador pueda reproducir asépticamente la operación por un largo periodo.

Las dificultades asociadas con el vestido no terminan cuando el operador abandona el cuarto de vestido. El individuo vestido debe ser capaz de trabajar efectivamente por un periodo de varias horas, realizando las tareas más críticas: la preparación de equipos y material estéril.

Debido al potencial que tiene el personal para contaminar materiales estériles debe hacerse mayor énfasis en las prácticas de vestido y también en el diseño de los trajes. Alternativamente, las limitaciones inherentes al personal pueden disminuirse con el uso de tecnologías de barrera para minimizar el acceso del personal al área estéril en dónde se realiza el procesamiento aséptico.

J.- Transferencia de materiales:

Otra actividad que se realiza en los cuartos limpios es la transferencia de material estéril de una porción del APA a otra. En un APA existe una gran cantidad de elementos que son esterilizados en un cuarto y después transportados a otra parte para su uso. Por ejemplo, en líneas de dosificado de alta velocidad las botellas de vidrio normalmente se descargan de un túnel de despirogenización a un área de condiciones clase 100 (o mejor). Por ello el productor de inyectables debe preguntarse: ¿qué otros elementos estériles se requieren para el proceso de dosificación: los tapones, las bombas de dosificado, el cajón de tapones, u otros más? ¿Existen las mismas precauciones disponibles para cada elemento en el APA?

A esta actividad debe dársele las mismas consideraciones que son comunes para muchas otras actividades que se realizan en el APA. Para ello el uso de filtros HEPA en muebles de transferencia, que sirven tanto para transporte como para retener materiales, se está tornando una tarea común.

K.- Técnicas asépticas:

Los procesos asépticos deben estar diseñados para minimizar la intervención humana, aún así, siempre se requiere la intervención del personal para diversas actividades como ajuste del equipo, acciones correctivas, etc.

La capacitación que el personal de un APA debe recibir involucra varias áreas, como son: sanitización, esterilización, y microbiología. Debe entenderse claramente que el aseguramiento del nivel de esterilidad en una operación de manufactura aséptica depende enormemente de las técnicas asépticas practicadas por los operadores. En cuanto mayor es el número de manipulaciones por parte del personal, mayor es la posibilidad de fallar.

L.- Ensamble aséptico:

El ensamble del equipo estéril se realiza por el personal antes de una operación aséptica, incluso los equipos “sterilized-in-place” requieren la sanitización de sus superficies. Ningún otro aspecto del proceso aséptico tiene un potencial tan grande de contaminación del campo estéril como la preparación del equipo. Aún así, en la literatura se le ha puesto muy poca atención a esta actividad tan crítica. El personal que realiza esta actividad recibe muy poca supervisión directa, y el comportamiento del ambiente o el monitoreo del personal durante estas actividades se deja pasar. El ensamble aséptico debe ser tratado con el mismo nivel de atención y monitoreo

ambiental como cualquier otra operación aséptica, esta actividad merece mucho mayor atención, pues el personal que la realiza es el que está en mayor contacto con las superficies críticas.

5.3.5 Validación del proceso de esterilización

Hemos insistido constantemente en las características de los fármacos inyectables, tales como libre de microorganismos, libre de pirógenos, libre de partículas, etc.; de todas ellas la meta más importante radica en la ausencia de contaminación microbiana. Por lo anterior a continuación se hará énfasis en el proceso de esterilización, responsable de lograr dicha meta.

En el proceso de validación del proceso de esterilización se consideran tres aspectos principales:

1. Los sistemas y procesos que otorgan esterilidad a un producto.
2. Demostrar a un nivel máximo de probabilidad que el procesamiento y la esterilización otorgan esterilidad a todas las unidades que conforman un lote.
3. Proveer de mayor seguridad y soporte a los resultados de la prueba de esterilidad a producto terminado.

La clave para la validación exitosa del procesamiento de un producto estéril radica en ser sistemático con los acercamientos teóricos para la validación, la realización de los experimentos de validación, y el análisis y documentación de los datos de la validación.

Acercamientos teóricos: Generalmente son necesarias cinco etapas básicas para la validación de cualquier proceso de manufactura:

- i) Documentación escrita
- ii) Parámetros de manufactura.
- iii) Parámetros de evaluación.
- iv) Controles de producto intermedio.
- v) Evaluación a producto terminado.

En el caso de la manufactura de un producto estéril los cinco puntos que deben considerarse son:

- 1) Seleccionar o definir los atributos del producto. Ejemplo: El producto será estéril.
- 2) Determinar las especificaciones de los atributos deseados. Ejemplo: El producto será esterilizado mediante un proceso de esterilización suficiente como para producir un producto no estéril en un millón de unidades.
- 3) Seleccionar el proceso y equipo adecuados. Ejemplo: Seleccionar los procedimientos de limpieza de equipo y contenedor de componentes, diseñados y validados para reducir la

biocarga del producto a su nivel más bajo. Seleccionar un auto-clave que puede ser validado en términos de operación correcta de todos sus controles mecánicos. Uso de los tipos más adecuados de termocúpulas, instrumental sensible a la temperatura, indicadores biológicos, y medios de cultivo para realizar las pruebas de validación.

- 4) Desarrollar y realizar pruebas que evalúen y monitoreen los procesos, equipo y personal. Ejemplo: Determinar conteo de carga microbiana antes de dosificar en el contenedor, determinar valores de D y Z como indicadores de un microorganismo, realizar estudios de distribución de calor en un auto-clave tanto lleno como vacío, realizar estudios de penetración del calor en varios sitios del lote.
- 5) Examinar las pruebas de evaluación para asegurar su exactitud y precisión. Ejemplo: Exactitud de termocúpulas en función de su variación en tiempo y precisión, repetibilidad de los ciclos de un autoclave en términos de temperatura, retar los ciclos de esterilización a través de la variación de los organismos bioindicadores.

Cada proceso de validación debe poseer un protocolo documentado de los pasos a seguir y de los datos que han de obtenerse durante la experimentación. Una vez que un proceso ha sido validado debe ser controlado para asegurar que el proceso produce consistentemente el producto conforme a las especificaciones establecidas en los estudios de validación. Algunos de los ciclos de esterilización que deben ser validados:

- Esterilización por vapor.
- Esterilización con calor seco.
- Esterilización con óxido de etileno.
- Esterilización con radiación.
- Esterilización por filtración.

5.3.6 Validación del sistema de purificación de agua.

La validación de un sistema ya existente requiere de poner especial atención en los siguientes puntos:

1. Compatibilidad entre el diseño del sistema y funciones del sistema.
2. Verificar la relación entre diseño del sistema y el montaje.
3. Definición de niveles específicos de calidad que deben alcanzarse y establecer alertas y niveles de acción.

4. Procedimientos escritos específicos y detallados para operación del sistema, limpieza sanitización, mantenimientos, y mantenimiento preventivo.
5. Un programa comprensible de muestreo para asegurar la detección de niveles de calidad fuera de especificaciones y poseer control continuo del sistema.
6. Capacitación adecuada a operadores y personal de mantenimiento.
7. Documentación adecuada y retención de registros.
8. Control de calidad para establecer la responsabilidad final de la aceptación de cualquier sistema.
9. Validar para asegurar que el diseño, construcción, y procedimientos de operación son adecuados para los propósitos deseados.

Existen también áreas clave en relación con el equipo que deben tomarse en cuenta con base en la experiencia actual en cuanto a defectos en el diseño del equipo, operación, o mantenimiento, que puede atentar contra la calidad del agua.

1. Intercambiadores de calor, las tuberías pueden desarrollar fugas sobre todo cuando se varía constantemente los ciclos de temperatura.
2. Bombas, hace referencia al material empleado para empaque y sellado. Si se requiere de una fuente de externa de sellador lubricante, puede ser una fuente de contaminación.
3. Filtros, su aplicación puede causar grandes problemas si no se seleccionan, instalan, utilizan, y mantienen adecuadamente.
4. Todas las tuberías que no sean de acero inoxidable, pues si son de otro material el vapor o los agentes sanitizantes pueden afectarlos.

En caso de tratarse de un sistema y equipo nuevos es necesario elaborar un proyecto completo de validación tomando en cuenta las siguientes 5 secciones:

1. Prevalidación del diseño total del sistema.
2. Validación de la construcción.
3. Validación de sistema considerando:
 - a) Operación funcional
 - b) Verificación de procedimientos
 - c) Límites de calidad
4. Calificación de sistemas.
5. Aprobación del sistema para su uso.

5.3.7 Integrantes del programa de validación en la fabricación de inyectables.

A continuación se lista una serie de procesos, diferentes del proceso de esterilización, que deben formar parte del programa de validación en la manufactura de productos inyectables:

- Limpieza de contenedores / cierres.
- Limpieza de equipo de producción.
- Sistemas de agua.
- Sistemas de aire.
- Sistemas de presión y vacío.
- Proceso de dosificación.
- Calibración de instrumentos, sensores, y equipo.
- Sanitización y limpieza.
- Despirogenización de contenedores y cierres.
- Proceso de manufactura a granel (mezclado, temperatura, pH, condiciones de almacenamiento, etc.).
- Integridad de contenedores y cierres.
- Ciclos de liofilización.
- Estabilidad del producto.
- Control de especificaciones del producto.

6. Propuestas

Evidentemente todas y cada una de las etapas que conforman la fabricación de inyectables pueden mejorarse, siempre pensando en cuidar las características inherentes a un medicamento de esta naturaleza. A continuación se presentan tres propuestas concretas, la primera está relacionada con la modificación de las instalaciones pues en un futuro próximo los cuartos limpios serán obsoletos en la medida en que se adapte la tecnología de barrera, que además de proteger al producto, protege también las instalaciones y al operador; la segunda propuesta se concentra en uno de los aspectos que más se pasan por alto, la redacción de los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), pues aunque se reconoce su importancia y trascendencia para cumplir con BPF su mala redacción reduce su utilidad; y por último haremos énfasis en una de las tareas que más ponen en riesgo las características de calidad de un inyectable, la limpieza realizada por el operador, repasando el proceso de validación de limpieza y proponiendo la creación de un programa efectivo de mantenimiento de validación de limpiezas.

Aunque solo se trata de tres propuestas son de gran relevancia en la medida en que involucran etapas críticas del proceso de manufactura, es decir, donde el operador interviene directamente o donde el producto se expone directamente al medio ambiente. Sin duda, de la fabricación de inyectables estos son los aspectos que más deben cuidarse.

6.1 Considerar el uso de tecnología de barreras aislantes.

Los avances más importantes de los últimos años relacionados con la fabricación de inyectables han sido en tecnología para control de la contaminación dando lugar al aumento del uso de barreras de aislamiento que permitan cumplir con las regulaciones de seguridad.

De hecho en pruebas de validación de esterilidad la implementación de tecnología de aislamiento ha desplazado completamente la construcción de cuartos limpios.

Incluir sistemas de cerrado después del llenado aséptico bajo esta tecnología no representa desventajas en cuanto a capital se refiere, de hecho ofrece claras ventajas en costo de operación.

Si se trata de una línea de producción pequeña, o de un fármaco en etapa de desarrollo los costos que implica la construcción de instalaciones no son rentables, esto cambia cuando la producción es a gran escala. Ahora bien, el tiempo de validación aún es muy grande y el costo es más elevado que una línea de llenado convencional, aunque esto disminuye conforme se incrementa el uso de esta tecnología.

Cuando las instalaciones son diseñadas desde un principio para emplear tecnología de aislamiento por barrera los arreglos finales del cuarto se vuelven mucho más sencillos, y una gran parte del espacio tradicionalmente asignado a pasillos unidireccionales, vestido, y cuartos aislados de procesamiento pueden ser reasignados. Y esto es posible simplemente porque operaciones que fueron separadas por cuartos se abandona en favor de la tecnología de aislamiento.

6.1.1 Definiciones relacionadas

Para comprender adecuadamente lo que representa la tecnología de aislamiento por barrera es necesario reconocer adecuadamente los siguientes términos:

Barrera: sistema que provee de un método de separación de procesos del medio ambiente que lo rodea. En el caso más simple, no provee de control ambiental, y la barrera permite al operador observar el proceso en tanto se asegura que nada impida el flujo de aire del cuarto limpio.

Microambiente: un sistema cerrado empleado para mantener un ambiente de baja cantidad de partículas que rodea a un proceso de producción. El ambiente debe ser controlado con respecto a la temperatura, presión, humedad relativa, limpieza-flujo-recirculación de aire. Los procesos dentro del microambiente pueden representar un riesgo para el operador, e incluso éste puede serlo para el producto.

Barrera aislante: sistema cerrado empleado para crear y mantener un ambiente aséptico, y de baja cantidad de partículas alrededor de un proceso de producción farmacéutico. Con el fin de asegurar las condiciones del proceso aséptico diversas variables como temperatura, presión, humedad relativa, filtración y flujo de aire, condiciones dinámicas de entrada y salida de objetos por sus esclusas, son controladas con alta precisión. Las interfaces están diseñadas para mantener la validabilidad que requieren las condiciones asépticas y aseguramiento de la esterilidad durante la transferencia de materiales, componentes, productos, desperdicios, y servicios. La manufactura típica puede proveer de instalaciones y protocolos de operación calificados, integrando sistemas clean-in-place y/o steam-in-place, generación de químicos esterilizantes, y pruebas de monitoreo del medio ambiente.

Contenedores aislantes: sistema cerrado empleado para contener compuestos biológicamente activos, potentes, tóxicos, dañinos. La complejidad de este sistema varía dependiendo del nivel de daños que puede provocar el material contenido. El sellado se mantiene a una presión negativa

con respecto al ambiente que lo rodea. Los componentes que se requiere incluir para este sistema son esclusas de transferencia rápida con control de aire, equipo de interfaces, filtración del aire que entra y que sale, sistemas de decontaminate-in-place, guantes desechables intercambiables, y sistemas de emergencia diseñados para proteger de cambios súbitos en la presión.

6.1.2 Instalaciones para llenado aséptico de polvos.

Las instalaciones de producción utilizan una barrera aislante la cual forma una interfase con la máquina de llenado. Se colocan dos cámaras para aislamiento: la de mayor importancia sobre la sección de llenado, la cual tiene la presión más negativa; y la cámara adyacente, la sección de limpieza es menos negativa. Ambas secciones de aislamiento son independientes y se separan con filtros HEPA.

La presión al interior del aislador se establece mediante el manejo de ventiladores a una frecuencia variable en un gabinete totalmente cerrado. Los ventiladores se manejan desde un mismo panel que también provee de alarmas e indicaciones sobre diferenciales de presión. El gabinete del aislador está fabricado en acero inoxidable 316L.

6.1.2.1 Operación del sistema:

- Se colocan sobre la tabla de acumulación, justo donde comienza el aislador, bandejas con viales de vidrio vacíos.
- Se transfieren dentro del aislamiento productos, componentes, y todos los suministros necesarios.
- Los viales llenos, tapados y sellados se transfieren de la máquina de llenado a una de acumulación en la sección de lavado a través de una interconexión.
- Los viales se limpian individualmente, y se colocan en una charola de transferencia para pasar del aislador a una esclusa con aire controlado.

Todas las manipulaciones se llevan a cabo a través de gabinetes con guantes ergonómicamente diseñados.

6.1.2.2 Beneficios del sistema

Los acabados de las instalaciones son mucho más simples que sus equivalentes debido al aislante. Éste último se encuentra rodeado por un cuarto limpio modular diseñado para usar aire recirculante bajo condiciones clase 100.

Existe un cuarto unidireccional de vestido y uno separado para desvestirse. La barrera aisladora puede desmontarse con el fin de introducir o remover equipos para procesos adicionales. De hecho puede construirse con cierta rapidez bajo protocolos de construcción limpios permitiendo que la producción comience con mayor rapidez.

6.1.3 Llenado aséptico líquido de parenterales de bajo volumen.

Este sistema fue diseñado para producción farmacéutica y por razones de contención, la barrera aislante opera bajo condiciones leves de presión negativa con respecto al cuarto.

La barrera aislante se diseñó para operar bajo condiciones Clase 100 usando flujo unidireccional recirculante. El mantenimiento de la presión negativa es posible empleando un paso sencillo, una sola rejilla con filtros HEPA. El resto del cuarto opera bajo condiciones clase 10,000 y tiene presión positiva con respecto al aire aislado y al cuarto de entrada. Éste último se clasifica como clase 100,000.

En este caso el control de la temperatura y la humedad son únicamente por comodidad de los operadores.

6.1.3.1 Operación del sistema:

La formulación debe ser diseñada de forma tal que respete el aislamiento, esto es, el operador puede realizar ajustes y colaborar en el llenado sin romper la separación, el aislamiento.

Las vasijas de alimentación pueden removerse para esterilización terminal. Los tapones y cierres se esterilizan antes de cargar el lote a granel en las vasijas de alimentación antes de que se corra el producto.

Ambos lados del aislador se abren para permitir el acceso total de los operadores responsables de su limpieza y sanitización, después se cierran formando una barrera hermética que protege al fármaco durante la producción; de hecho los viales después de haberse llenado abandonan la línea de producción ya sellados.

6.1.3.2 Algunas ventajas del sistema:

El sistema aislador de barrera está construido de acero inoxidable 316L, vidrio, elastómeros EPDM, y otros materiales que no liberan partículas y que no absorben agentes sanitizantes.

6.1.4 Realidades sobre el uso de barreras aislantes.

El uso de barreras aislantes no absuelve al usuario de seguir cGMP's especialmente cuando se operan técnicas asépticas. Un aislador de barrera no es un sustituto de esterilización Terminal a pesar de la prevención de la contaminación tan fuerte que representan las barreras aislantes, pero aún así está ganando una gran aceptación.

Cada aplicación debiese ser evaluada bajo sus propios méritos y hacer explícitos los beneficios. Por ejemplo: dependiendo del tiempo que todo un proceso debe correr, el volumen del compuesto que será manipulado, y la frecuencia de carga en contra de la necesidad descontaminar, algunos usuarios han encontrado que instalar una barrera aislante sobre una línea convencional provee de mayor seguridad, mayor confianza, y la habilidad para correr en forma continua una línea multifuncional (dejando atrás la producción por separado) han sido algunas de las formas de mejorar. A continuación se muestra una lista de compañías que para 1999 ya habían adoptado el sistema de aislamiento como parte de su producción de fármacos inyectables, tal nivel de aceptación implica que existen beneficios concretos.

Lista parcial de compañías que adoptaron barreras aislantes en sus equipos de dosificado:

Baxter	Novo Nordisk
3M Pharmaceuticals	Rhône-Poulenc Rorer
Merck	Boehringer
DuPont Pharmaceuticals	Warner-Lambert
Novartis Pharmaceuticals	Eli Lilly
Organon	Pharmacia & Upjohn
Abbott	Bayer
Cilag	Schering-Plough
Mallinckrodt	

Ahora las máquinas de llenado están siendo diseñadas en forma integrada con aisladores, algo que típicamente no ocurría cuando las máquinas de llenado se instalaban en cuartos limpios de flujo unidireccional y, claro está, cualquier configuración que separe al operador del proceso aséptico implica un beneficio.

6.2 Incrementar la calidad de los PNO's

Después de analizar el proceso de fabricación de inyectables es evidente la necesidad de contar con un conjunto adecuado de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's). Estos constituyen una muy buena herramienta para realizar operaciones en forma segura, eficiente y efectiva pero no son en definitiva un fin en sí mismos, pues no garantizan un buen desempeño ni buenos resultados; en este sentido es de mayor importancia contar con sistemas y procesos bien diseñados, personal calificado y una cultura de motivación constante en la compañía.

Investigaciones de la Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA, por sus siglas en inglés) señala que una compañía farmacéutica típica maneja en promedio 1250 PNO's relacionados con Buenas Prácticas de Manufactura, lo cual no significa que una compañía con un número tal de PNO's tenga los que en realidad necesita, o que estén bien redactados, o que realmente son necesarios los que tiene en existencia.

La necesidad de contar con un conjunto de PNO's realmente necesarios, bien redactados, además de un sistema que los administre adecuadamente se vuelve indispensable cuando se reconoce que del 10-15% del costo total de operación en la industria farmacéutica corresponde al manejo de la documentación.

6.2.1 Redacción de un Procedimiento Normalizado de Operación.

Para la redacción de un PNO primero deben considerarse cuatro puntos, a saber:

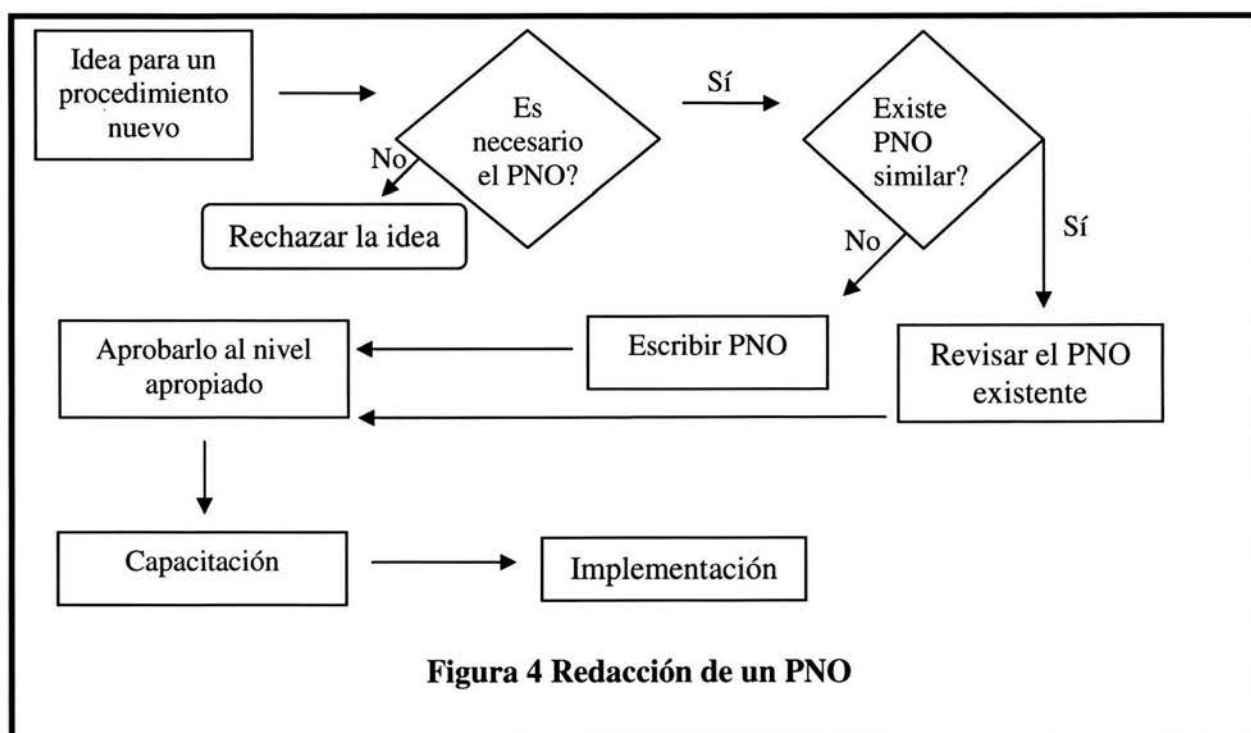
1. Buenas Prácticas de Manufactura y estándares establecidos por la compañía.
2. Objetivos de la compañía.
3. La mejor práctica posible para el proceso.
4. Información técnica.

Después de lo anterior puede seguirse el diagrama de flujo que se muestra en la figura 4, la cual concluye con la implementación de un PNO.

Para responder la primera pregunta del diagrama – ¿es necesario un PNO? – es importante considerar que: “la consistencia de las operaciones debe ser asegurada por todas las actividades y decisiones que afectan directamente la calidad del producto”.

Y después, para redactarlo, debemos considerar que “el nivel y el detalle de un procedimiento que forma parte del sistema de calidad depende de la complejidad del trabajo y del conocimiento y capacitación del personal relacionado en desarrollar la actividad”, esto es, el nivel de detalle requerido en un procedimiento está directamente relacionado con el nivel de conocimiento del individuo que realiza el trabajo así como por el rigor de la capacitación que haya recibido.

Con base en lo anterior la clave para resolver el problema de la existencia de muchos procedimientos y su excesiva extensión radica en enfatizar la capacitación. En la medida en que el personal calificado mejora, la cantidad de PNO's y el nivel de detalle en éstos, pueden disminuir y ello puede representar un mejor desempeño del personal.



6.2.2 Elementos indispensables de un PNO.

A continuación se listan algunas de las características que un PNO debe poseer, de hecho, recomendamos la redacción de un PNO para la creación de procedimientos (dónde se englobe la siguiente lista) que vaya más allá de los requisitos de formato, operación, distribución y control.

Un PNO bien redactado debe:

- Describir el propósito del proceso o actividad. Frecuentemente encontramos un enunciado como: “El propósito/objetivo de este procedimiento es establecer el procedimiento para (y aquí se repite el título del PNO).” Por ejemplo: Un procedimiento de control de cambios en muy pocas ocasiones señala porqué el control de cambios es importante y qué trata de lograrse con el Proceso del control de cambios.
- Enfatizar los pasos críticos y no contiene los detalles triviales ni información fundamental que el usuario ya conoce por capacitación o por experiencia.
- Definir responsabilidades
- Listar actividades en secuencia. El eje de un buen procedimiento puede ser un diagrama de flujo.
- Estar escrito en forma simple, de preferencia redactado por el usuario.
- Otorgar guías en caso de existir problemas y definir claramente cuáles son los puntos de decisión.
- Ser conciso, idealmente de 3 – 4 páginas.
- Emplear libremente herramientas visuales tales como diagramas de flujo, fotografías, dibujos, y colores.

6.2.3 Proceso de redacción de procedimientos.

Si la existencia de PNO's en una planta productora de inyectables es indispensable para un mejor desempeño del personal involucrado, entonces debe establecerse un proceso de creación de procedimientos, para lo cual se recomienda ampliamente la designación de un tutor/responsable del proceso, aquél que se encargará de:

- Diseñar e implementar el proceso
- Capacitar al personal en el uso del proceso
- Asegurarse de que el personal acata los requerimientos del proceso
- Asegurarse de que sólo los procedimientos necesarios y aquéllos que cumplan con las especificaciones de calidad entren al sistema.
- Mejorar continuamente el proceso
- Observar el comportamiento del proceso (costo, número de PNO's, corrección de PNO's, tiempos de aprobación de PNO's, satisfacción del usuario)

- Reportar resultados del comportamiento

Dicho tutor incrementa sus responsabilidades conforme aumenta la existencia de PNO's pues en tanto se acumulan los procedimientos es necesaria la implementación de un sistema para su administración cuyo responsable no tan solo aprueba las nuevas propuestas sino también:

- Elimina redundancias dentro del sistema
- Elimina PNO's obsoletos
- Maneja el control de cambios de PNO's
- Se asegura de la actualidad de PNO's
- Asegura que un PNO nuevo o modificado sea válido únicamente después de capacitar a los usuarios correspondientes
- Es responsable de la mejora continua del sistema

6.3 Mantenimiento de la validación de limpieza.

La validación del proceso de limpieza ha representado todo un reto para la mayor parte de las firmas farmacéuticas. A pesar de que la mayor parte de las compañías ha establecido un programa para la validación de limpieza se trata de un problema recurrente durante las inspecciones de la FDA.

Existe una gran necesidad de diseñar e implementar programas efectivos de mantenimiento después de que el estudio de validación de limpieza ha sido concluido. Luego entonces se requiere un acercamiento científico y sistemático para el diseño de un estudio de validación de limpiezas y un programa de mantenimiento para maximizar y sostener la validez de un programa de validación de limpieza.

Haciendo uso de la guía para inspecciones sobre validación de limpieza de la FDA, los investigadores han entendido los componentes clave sobre validación de limpieza, incluyendo límites de aceptación, métodos analíticos y procedimientos de muestreo, y tecnología de limpieza. Como resultado de tantos esfuerzos por parte de la industria y de la FDA, la mayor parte de las firmas farmacéuticas ha completado sus programas de validación de limpieza. Sin embargo, los procedimientos de limpieza probablemente son algunos de los procesos más variables para validar. Debido a que la mayoría de los procedimientos de limpieza se realizan manualmente, resulta difícil asegurar resultados consistentes de limpieza aún cuando se utilizan procedimientos de limpieza validados.

El reto constante de las validaciones de limpiezas no es más cómo diseñar y realizar un estudio de validación de limpieza, sino cómo diseñar un programa de mantenimiento efectivo para sostener la validez de un programa de limpieza.

Un programa efectivo de mantenimiento supera las limitaciones del proceso de validación de limpieza y provee de un alto grado de aseguramiento de la consistencia de los resultados de la limpieza.

6.3.1 Mirada general a la validación de limpieza.

El objetivo de la validación de limpiezas es asegurar que los procedimientos de limpieza remuevan constantemente los residuos de materias primas, detergentes y sanitizantes, y la cantidad de microorganismos a determinados niveles de aceptabilidad. Una vez que el procedimiento de limpieza de un equipo determinado (para un producto en particular siguiendo un proceso específico de manufactura) ha sido validado, éste debiese producir consistentemente los mismos resultados. El estudio de validación de limpieza es un proceso que incorpora todos los aspectos científicos para lograr esta meta. El primer paso en el diseño de un estudio de validación de limpieza consiste en definir los elementos clave – productos, equipo, proceso de manufactura, procedimientos de limpieza, límites de aceptación, muestreo, evaluaciones, personal, y responsabilidades. Los siguientes pasos incluyen el diseño del proceso de validación de limpieza, generando un protocolo, y conduciendo el estudio. Una vez completado el estudio, los resultados deben ser analizados, resumidos, escritos y aprobados en un reporte final.

6.3.1.1 Determinación del alcance y límites de aceptación.

Acorde con la guía de inspección de la FDA para procedimientos de validación de limpiezas, la primer pregunta que debe responderse es: ¿en qué momento la pieza de un equipo o sistema se torna limpio? Ésta pregunta claramente señala el alcance y los límites de aceptación de un programa de validación de limpiezas. Usualmente, el alcance incluye residuos de materias primas, de detergentes y cuenta microbiana. Una pieza de un equipo se considera limpia cuando los residuos están por debajo de los límites de aceptación. Pero ¿qué tan limpio es limpio?

El acercamiento más común para establecer científicamente límites aceptables, justificables, consiste en utilizar criterios de concentración. Solo los límites de aceptación justificables

científicamente proveen criterios cuyo significado determina la validez de un programa de validación de limpiezas.

6.3.1.2 Desarrollo y validación de procedimientos de muestreo y métodos analíticos.

Una vez que los límites de aceptación se definen deben desarrollarse procedimientos adecuados de muestreo y métodos analíticos para detectar y cuantificar residuos. El procedimiento de muestreo más común es el método de hisopo, el cual evalúa pequeñas secciones de la superficie del equipo. Cada sección muestreada con el hisopo se asume representa la distribución homogénea de residuos a través de la superficie. El total posible de residuos se calcula mediante la suma de residuos posibles en todas las superficies.

Para que un procedimiento de muestreo sea lo suficientemente efectivo, debe proveer de extracción y recuperación razonablemente alta y consistente. Cuando la recuperación de un residuo químico de la superficie de un equipo es baja, la precisión de una prueba tiende a afectarse significativamente, aún cuando se hacen correcciones para ajustar la baja recuperación. Si la recuperación es inconsistente puede emplearse la peor aproximación haciendo correcciones por cada extracción o recuperación pobre.

Debe desarrollarse y validarse un método analítico para verificar la efectividad de los procedimientos de limpieza. Cada método analítico debe tener la capacidad de detectar las sustancias químicas de interés y debe poseer al menos la capacidad de detectar los límites aceptables.

6.3.1.3 Diseño del proceso de validación y generación del protocolo.

El diseño del estudio de validación de limpiezas debe ser científicamente justificable. El diseño de un estudio efectivo asegurará que los procedimientos de limpieza verdaderamente efectivos sean aprobados y los inapropiados fallen. El diseño debe proveer de un alto grado de aseguramiento de que las capacidades de limpieza sean consistentes.

Cuando sea imposible realizar la validación de una limpieza en cada parte de un equipo y de cada producto, la firma deberá realizar estudios para entender la naturaleza de sus productos y equipo. Estos estudios justifican un acercamiento de peor-caso para el diseño del proceso de validación de limpieza. El diseño de peor-caso utiliza los extremos para cubrir los casos que se quedan en medio. Esto es, las piezas más grandes y las más pequeñas de equipos idénticos pueden cubrir

todos los tamaños en medio de ellas; las fuerzas mayores y menores que se ejercen pueden cubrir las que estén en medio de ellas; así como los tiempos mayores y menores de procesamientos pueden cubrir los tiempos que se encuentran dentro del intervalo. Con datos suficientes y deducciones científicamente justificables, una firma puede hacer uso de un acercamiento del peor caso. La pieza más difícil de limpiar de un equipo puede cubrir todas las piezas cuya limpieza es más sencilla; y el proceso de manufactura que resulte el más difícil de limpiar puede cubrir todos aquellos procesos cuya limpieza es más fácil de llevar a cabo. Después del diseño del proceso de validación de limpieza, el protocolo debe escribirse y aprobarse antes de que el estudio comience.

6.3.1.4 Dirigir la validación de la limpieza

Para dirigir un estudio efectivo de validación de limpiezas, primero deben tomarse y justificarse algunas decisiones importantes:

- ¿Qué capacitación se requiere para calificar a los operadores?
- ¿Cómo puede asegurarse que los resultados representen las operaciones que regularmente se realizan día con día?
- ¿Pueden los operadores limpiar la misma pieza de un equipo a lo largo del estudio?
- ¿Cómo puede asegurarse la consistencia del muestreo entre los operadores?

Estas preguntas debe responderse mediante razonamiento científico, y las decisiones deben ser parte del diseño que se implementa en el estudio de validación de limpiezas.

Debido a que la mayoría de los procesos de limpieza recaen en operación manual, la variabilidad del operador es un factor importante que puede afectar significativamente los resultados de limpieza. Considerando la variabilidad del operador durante el diseño del proceso puede maximizarse la representación en los resultados. Dicho diseño debe dar la misma cantidad de oportunidades para operadores de limpiar distintas piezas de un equipo y requiere el uso de metodologías de análisis de datos que evalúen la variabilidad.

6.3.1.5 Resumir los datos y generar un reporte final.

Cuando se han completado varias corridas de validación de limpieza, cada muestra de un sitio en una pieza del equipo se asocia con un conjunto de resultados. Además, el significado de los resultados de una muestra en particular se utilizan como una medida de la cantidad de residuos y microorganismos hallados en cada sitio. Pero el resultado final no señala variabilidad del

operador o la consistencia en los resultados. Esto implica que algunas corridas individuales pueden resultar en una mayor cantidad de residuos más tarde. Una medida para luchar contra ello consiste en usar los peores resultados posibles. El proceso de validación de limpiezas se considera completo cuando los datos han sido resumidos y el reporte final ha sido escrito y aprobado.

6.3.2 Programa efectivo para mantenimiento de validación de limpieza.

Completar un estudio de validación de limpiezas es una tarea mayor. Cuando un mínimo de tres corridas de validación de limpieza se completan y los resultados alcanzan los criterios de aceptación, los procedimientos de limpieza demuestran que remueven consistentemente los residuos de químicos y detergentes de las superficies del equipo durante el estudio para alcanzar los criterios preestablecidos.

Sin embargo, con el tiempo, algunos factores pueden disminuir la eficiencia y consistencia de un programa de validación, a saber:

- Variabilidad del operador
- Desgaste y reparación del equipo
- Resultados potencialmente no representativos
- Cambios en el producto, equipo, proceso, o tamaño de lote

Puede emplearse un acercamiento sistemático y científico para diseñar un programa de mantenimiento que sobrepase estas limitaciones.

TABLA 3.- Programa de mantenimiento de validación de limpiezas.

Limitaciones del estudio / ocupaciones potenciales	Programa de mantenimiento
Variabilidad del operador	Programa de entrenamiento efectivo/continuo
Desgaste y reparación del equipo	Programa de mantenimiento del equipo
Resultados potenciales no representativos	Programa de monitoreo
Cambios a productos, equipo, proceso, o tamaño de lote	Programa de expansión

6.3.2.1 Variabilidad del operador

Debido a que la mayor parte de los procedimientos de limpieza se realizan manualmente la efectividad de un procedimiento de limpieza para remover residuos de las superficies del equipo

depende de las habilidades del operador para realizar el procedimiento de limpieza consistentemente.

La variabilidad del operador ha tenido un efecto significativo en algunos de los procedimientos de limpieza. Incorporando la variabilidad del operador dentro del diseño del estudio de validación de limpieza es importante para que dicha variabilidad pueda ser evaluada.

La obtención de resultados con elevada variabilidad señala que el proceso tiene una mayor posibilidad de fallar en un futuro. Los procedimientos de limpieza que proveen de resultados con una variabilidad inaceptable requieren de mayores cambios en las etapas o pasos críticos de limpieza.

Los procedimientos con una moderada variabilidad pueden mejorarse mediante un programa de entrenamiento continuo. Dicho programa de entrenamiento debe incluir procedimientos prácticamente detallados y fáciles de seguir para minimizar malos entendidos y desviaciones potenciales. La capacitación debe ser realizada periódicamente para los operadores que ya forman parte del equipo de fabricación, y los nuevos operadores deben ser entrenados apropiadamente antes de permitírseles la realización de procedimientos de limpieza. Con un esfuerzo de mejora continua el programa de entrenamiento se torna más eficiente y efectivo.

Un programa de entrenamiento continuo y efectivo minimiza la variabilidad entre operadores, y en un solo operador, y representa entonces un incremento en la consistencia de los resultados de limpieza.

6.3.2.2 Desgaste, reparación y programas de mantenimiento del equipo

El estudio de validación de limpieza se realiza en ciertas partes del equipo que se desgastan conforme se lleva a cabo la producción del medicamento, esto es, a través del uso normal la integridad estructural de las superficies del equipo cambian con el tiempo. En la medida en que una superficie se vuelve más rugosa se incrementa la dificultad para limpiarla debido al aumento de la superficie de contacto que puede adsorber y atrapar mayor cantidad de residuos.

La reparación de una pieza del equipo, o la instalación de nuevas partes puede crear nuevos centros de stress que pueden resultar en superficies difíciles de limpiar.

Los efectos potenciales en la limpieza del equipo desgastado o reparado, pueden manejarse mediante un programa de mantenimiento de equipo que señale:

- El reforzamiento de PNO's

- Verificación rutinaria de funcionalidad
- Mantenimiento mecánico
- Programas de evaluación de limpiabilidad para equipos reparados

El programa de reforzamiento minimiza el daño innecesario al equipo causado por instalaciones y operación inapropiada.

La verificación rutinaria de funcionalidad y mantenimiento mecánico están diseñados para detectar equipo desgastado y malfuncionamiento temprano antes de que se afecte su limpiabilidad. Estos programas proveen de un mecanismo para prevenir fallas en la limpieza resultantes del desgaste y reparación del equipo.

6.3.2.3 Resultados potencialmente no representativos y programas de monitoreo.

Estadísticamente los resultados de validación de limpieza de solo tres corridas no proveen de un alto nivel de confianza – especialmente para procedimientos de limpieza manual – a menos que los resultados sean extremadamente consistentes y adecuados bajo los límites de aceptación.

Los operadores pueden influir los resultados durante el proceso de validación de limpieza, sobre todo si hacen un esfuerzo extra para que los resultados sean aceptables, si es así, es cuestionable que en un futuro la limpieza produzca el mismo resultado satisfactorio.

Para confirmar la validez de extrapolar resultados de la validación en futuras operaciones, debe implementarse un programa de monitoreo para asegurar la capacidad de limpiar consistentemente después de que se ha concluido la validación de la limpieza.

Los resultados del estudio de validación de la limpieza señalan los grados de dificultad para limpiar el equipo de todos los productos. El programa de monitoreo puede diseñarse acorde con los grados de dificultad para limpiar de los productos. Los más difíciles de éstos para limpiar requieren de un monitoreo más intensivo, y aquellos cuya limpieza es más sencilla requieren de un monitoreo moderado.

Similarmente, el programa de monitoreo puede diseñarse acorde con los grados de dificultad de la limpieza del equipo.

En algunas ocasiones una pieza específica del equipo es particularmente difícil de limpiar para un producto en específico o tipo de productos. Estas combinaciones difíciles de productos y equipos deben monitorearse intensivamente.

Además del diseño de un programa de monitoreo, siempre debe supervisarse visualmente para verificar que se realice conforme al procedimiento de limpieza.

Los programas de monitoreo proveen de un mecanismo para verificar la capacidad de los procedimientos de limpieza, la eficiencia de los programas de entrenamiento, y la efectividad de los programas de mantenimiento del equipo. Además, también provee de un mecanismo para analizar tendencias y advertencias tempranas de problemas con el sistema de limpieza.

Cuando se obtienen buenos resultados de limpieza consistentemente después de que el programa de monitoreo ha sido utilizado por un tiempo considerable, el programa puede reducirse a uno de monitoreo periódico o aleatorio.

6.3.2.4 Programa de expansión

Una vez que el estudio ha sido concluido, establecer un programa de expansión puede ayudar a manejar la adición de nuevos productos y equipos, y cambios en el proceso de manufactura y tamaño de lote. Cuando se adiciona un nuevo producto al programa de validación de limpiezas, los límites de aceptación del producto en las piezas de un equipo utilizado en la manufactura deben establecerse tomando en cuenta su potencia, dosis diaria, y tamaño de lote. El estudio de validación de limpieza para este nuevo producto debe ser diseñado acorde con las decisiones filosóficas y científicas establecidas para el programa de validación de limpieza.

Cuando se adiciona una nueva pieza del equipo al programa, los límites de aceptación para esta pieza del equipo con los productos manufacturados con ésta deben establecerse tomando en cuenta el área de sus superficie y las potencias, las dosis diarias, y los tamaños de lote de los productos relacionados. El diseño del estudio de validación para esta nueva pieza del equipo puede justificarse mediante el grado de dificultad de la limpieza del equipo de la misma categoría durante el estudio de validación de limpieza original.

Cuando se adicionan nuevos productos y equipo al programa de validación de limpieza, se vuelve necesaria la revalidación de los límites de aceptación para todos los productos y equipo relacionados con el estudio de validación de limpieza original. Los límites de aceptación para un programa de validación de limpieza normalmente toman en cuenta una matriz equipo-producto.

Cuando un nuevo producto o un nuevo equipo se adicionan a la matriz, los límites de aceptación pueden cambiar. Luego entonces, se requiere de un mecanismo para justificar los nuevos límites de aceptación.

El proceso de manufactura y el tamaño de lote pueden afectar el grado de dificultad en limpieza y consecuentemente, los resultados de la limpieza. ¿Es el procedimiento de limpieza aún adecuado cuando se cambió el proceso de manufactura ó el tamaño de lote después de que se ha concluido la validación de la limpieza? Si se cambia el proceso de manufactura o el tamaño de lote después del estudio, entonces debe usarse algún mecanismo para evaluar los resultados de la validación de limpieza y verificar si son aplicables al nuevo proceso y al nuevo tamaño de lote.

Un programa de expansión de validación de limpiezas bien diseñado provee de un proceso sistemático y científico para manejar nuevos productos, nuevos equipos, y cambios en el proceso de manufactura y tamaño de lote, después de que el estudio de validación de limpiezas ha sido concluido.

6.3.2.5 Programa de mantenimiento, conclusión.

Debido a que la mayor parte de los procedimientos de limpieza se realizan manualmente, obtener y mantener un elevado nivel de confianza en la capacidad y consistencia de los procedimientos es un reto constante. Recomendamos un acercamiento científico y sistemático para el diseño de los estudios de validación de limpieza y para el establecimiento de un programa de mantenimiento después de que el estudio ha sido concluido con el fin de maximizar y sostener la validez de un programa de validación de limpieza, atendiendo los puntos que resume la tabla 4.

El programa de mantenimiento debe incluir un programa efectivo y continuo de entrenamiento para minimizar la variabilidad del operador, de mantenimiento del equipo para controlar los efectos del desgaste del equipo y reparación, y otro que asegure la efectividad del proceso de limpieza, y un programa de expansión para manejar los cambios en productos, equipo, proceso de manufactura, o tamaño de lote.

La implementación de un programa de mantenimiento sobrepasa la naturaleza de variabilidad de la mayoría de los procedimientos de limpieza manuales y provee de un elevado nivel de confianza para asegurar la eficiencia y consistencia de la limpieza

Tabla 4

Estudio de validación de limpiezas	Programas de mantenimiento
Definir la matriz producto-equipo	
Determinar alcances y establecer límites de aceptación	
Desarrollar y validar procedimientos de muestreo y métodos analíticos	
Diseñar procesos de validación de limpieza y generar un protocolo	Establecer bases filosóficas para el mantenimiento del programa
Realizar estudios de validación de limpieza	Diseñar el programa de mantenimiento
Resumir todos los datos y generar un reporte	Finalizar el programa de mantenimiento implementando un programa que involucre: <ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento efectivo/continuo • Mantenimiento de equipo • Programa de monitoreo • Programa de expansión

7. Conclusiones

1.- Se realizó el análisis de las operaciones involucradas en la fabricación de medicamentos inyectables.

2.- Para analizar la fabricación de inyectables es necesario comprender todos los procesos y sistemas que colaboran para lograrlo y por tanto no puede limitarse al análisis de la etapa de producción, pues ésta sería incapaz de generar los atributos de calidad de un medicamento inyectable sin los procesos que le anteceden tales como limpieza y sanitización de áreas y equipos.

3.- Todas las etapas del procedimiento de producción pueden atentar contra los atributos de calidad del medicamento inyectable si no se siguen adecuadamente, sin embargo, pueden resaltarse tres puntos como críticos dentro de la producción de medicamentos inyectables:

- Aquellos en los que existe intervención directa del operador
- Etapas dónde el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.
- Los procesos de esterilización.

4.- Las Buenas Prácticas de Fabricación son de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. En este sentido no puede cuestionarse su presencia. Pero su importancia no radica en los lineamientos que representa sino en los elementos o la guía que brinda a la industria para la generación de medicamentos de calidad. La producción de medicamentos inyectables libres de partículas, de pirógenos y de microorganismos no es posible sin que todos los elementos involucrados en la fabricación — personal, sistemas, procesos, etc. — cumplan con Buenas Prácticas de Fabricación.

5.- La búsqueda de BPF es un esfuerzo continuo que debe ser flexible ante desarrollos tecnológicos y procurar la comprensión de los principios ya existentes.

6.- Analizar la problemática que se vive durante la fabricación de inyectables muestra claramente que la validación de procesos representa una herramienta indispensable e insustituible para la producción de medicamentos de calidad.

8. Bibliografía

Code of Federal Regulations, Title 21, Parts 210 Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs, y 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, U. S. Government Printing Office, U. S. Government Printing Office, USA, 1999.

Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos. SSA. México, 1998.

Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Guidelines on the Validation of Manufacturing Process. World Health Organization, USA, 1992.

K. E. Avis, M. J. Akers, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, USA. 1986.

Remington, The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company 19th Edition. USA. 1998.

A. R. Gennaro, Remington Farmacia, Edit. Panamericana, México, 2003.

Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7^a edición. México, 2000.

United States Pharmacopeia XXIV. Mack Publishing Company 24th Edition. USA. 2000.

Carta de la Parenteral Drug Association, Mayo 1999.

D. Gingell, *Pharm. Technol. Europe*, (4), 2001.

J. Nally, R. G. Kieffer, y J. Stoker, "From Audit to Process Assessment – The More Effective Approach", *Pharm. Technol.* **19** (9), 128-140, 1995.

C. De Sain and C. V. Sutton, "Standard Operating Procedures: Content, Format, and Management", *Pharm. Technol.* **20** (10), 110-116, 1996.

R. G. Kieffer, "Procedures: Improving Their Quality", *Pharm. Technol.*, 64-72, enero 2003.

P. Grandics, "Pyrogens in Parenteral Pharmaceuticals", *Pharm. Technol.*, 26-34, abril 2000.

R. Hwang, "How to Establish an Effective Maintenance Program for Cleaning Validation", *Pharm. Techn.*, 62-74, abril 2000.

K. M. Jenkins, A. J. Vanderwielen, "Cleaning Validation: An Overall Perspective," *Pharm. Techn.*, **18** (4), 60-73, 1994.

F. J. Carleton, J. P. Agallocco, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, Marcel Dekker, USA, 1986

J. E. Akers, J. P. Agallocco, Validation of Aseptic Processing, Marcel Dekker, USA, 2002.

19.- H. A. Lieberman, MM. Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, vol. 1, Dekker, USA, 1989.

H. A. Lieberman, MM. Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, vol. 2, Dekker, USA, 1989.

J. J. Akers, D. S. Larrimore, D. M. Guazzo, Parenteral Quality Control Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package Integrity Testing, Third Edition, Revised and Expanded, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 125, Marcel Dekker, USA, 2003.

J. Swarbrick, J. C. Boylan, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Edition, Marcel Dekker, 2002.

A. Lieberman, L. Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication, Vol. 1, Marcel Dekker, USA, 1993.

A. Lieberman, L. Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication, Vol. 2, Marcel Dekker, USA, 1993.

A. Lieberman, L. Lachman. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication, Vol. 3, Marcel Dekker, USA, 1993.

Bivins, B. A., Rapp, R. P., DeLuca, P. P., McKean, H., y Griffen, W. O., *Jr. Surgery*, 85: 388-394 (1979)

R. Berkow, A. J. Fletcher, El Manual Merck, Ediciones DOYMA, España, 1989.

National Center for Drugs and Biologics and National Center for Devices and Radiological Health. Guideline on General Principle of Process Validation. Rockville, MD, FDA, May 15 1987.

S. W. Fitzpatrick, S. E. Mackler, "Clinical Production Facilities – Delivery, Design, Operating, and Regulatory Considerations", *Pharm. Technol.* **19** (9), 118-126 (1995).

http://www.a2c2.com/articles/01oct_002.asp?pid=3&articleText=01oct_002

T. Dunford, "Taking the Myth Out of Documenting Work Instructions," *Quality Progress* (12), 1998.

S. E. Mackler, "Barrier Isolation Technology: Facilities Update", *Pharm. Techn.*, 40-48, febrero 2000.

S. W. Fitzpatrick, S. W. Mackler, "Clinical Production Facilities – Delivery, Design, Operating, and Regulatory Considerations", *Pharm. Technol.*, **19** (9), 118-126, 1995.