



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

“MONITOREO DEL PROCESO DE LLENADO  
DE SOLUCIONES NO ESTÉRILES”

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

MIGUEL ANGEL ESTEVES ORTEGA



MEXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesora María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor Raúl Lugo Villegas

SECRETARIO: Profesora María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

1er SUPLENTE: Profesor Iván Alejandro Franco Morales

2do SUPLENTE: Profesor Jorge Rafael Martínez Peniche

## FACULTAD DE QUÍMICA

Asesor: M. en I. María Eugenia Ivette Gómez Sánchez

Sustentante: Miguel Ángel Esteves Ortega

**AGRADECIMIENTOS:**

**A MIS PADRES Y HERMANOS**

COMO UN TESTIMONIO DE INFINITO APRECIO  
Y ETERNO AGRADECIMIENTO  
POR EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO,  
POR SU CONFIANZA Y ESFUERZO EN MÍ  
Y EN ESPECIAL POR SU CARIÑO,  
CON LO CUAL HE LOGRADO TERMINAR  
UNA DE LAS METAS DE MI VIDA.  
CON AMOR Y GRATITUD.

**MIGUEL ANGEL**

## Índice

1. Introducción	1
2. Monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles	3
2.1 Profesionalismo farmacéutico	3
2.2 Soluciones	7
2.3 Preparaciones farmacéuticas no estériles	10
2.4 Consideraciones para la fabricación	16
2.5 Consideraciones para el monitoreo	19
2.6 Envases para soluciones no estériles	29
2.7 El proceso de llenado no estéril de líquidos	35
3. Discusión	48
4. Conclusiones	53
5. Bibliografía	54

## 1. Introducción

La industria farmacéutica, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado, que impone exigencias de calidad sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores (pacientes).

El consumidor es especialmente sensible a los productos farmacéuticos, y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de éstos; cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves para la salud de los pacientes y provocar el inmediato retiro del producto e incluso el cierre del laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias.<sup>2</sup>

Es responsabilidad de la industria, gobierno y profesionales proteger la salud y facilitar el acceso de toda la sociedad a un sistema de salud de calidad.

El hecho de asegurar la calidad de un producto y mantener esa calidad a lo largo del proceso de elaboración y que llegue de esa manera hasta el consumidor final, demanda un control estricto en las diversas fases del proceso.

La operación de llenado de líquidos tiene como objetivo situar al líquido en el envase final. Los productos no estériles no se fabrican en condiciones asépticas ni se utilizan procesos de esterilización; sin embargo, tratándose de productos estériles o no estériles, una práctica de fabricación idónea es un compromiso con la calidad del producto, es decir; con la seguridad y satisfacción del consumidor.

El monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles es una actividad que vigila que las variables operativas y las características preestablecidas del producto sean cumplidas conforme a lo planeado en relación a la operación de llenado y la obtención del producto que de ella se genera.

La validación, de acuerdo con la definición que da la Norma Oficial Mexicana 059 SSA1-2006 (NOM-059) 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”<sup>1</sup>; entiéndase entonces la validación como el proceso de asegurar el mantenimiento de las propiedades de calidad del producto final, que permite demostrar con un alto grado de seguridad la fiabilidad y la reproducibilidad de un proceso y todo lo implicado en él, y que debe estar debidamente documentado gracias a los datos obtenidos en las pruebas realizadas. Aunque la validación es un proceso siempre incluido en el contexto de la calidad, su aplicación en la producción de formas no estériles se diferencia, en parte, de la adoptada en el caso de las formas estériles, ya que éstas últimas deben ser asépticas, lo cual ha de garantizarse con el máximo de seguridad, teniendo en cuenta la imposibilidad de verificar la esterilidad en todas las unidades del producto acabado. Por esta razón tiene que aplicarse de forma rigurosa una serie de normas con respecto a la producción y con especial referencia a la fase de esterilización.

Las formas no estériles, sin embargo, no presentan una característica única y específica de elevado valor crítico, sino que tienen atributos de calidad variados y características distintas según el tipo de producto. Además, el proceso de producción implica la utilización de diferentes tipos de instalaciones cuyo funcionamiento resulta, en ocasiones, difícilmente estandarizable.

En general, la relativamente menor importancia de atributos de calidad críticos en las formas no estériles con relación a las estériles y la dificultad de identificar una sola fase crítica, siempre en términos relativos, explican la ausencia de normas específicas para la ejecución de la validación de estos procesos.<sup>2</sup>

Puntualmente, con base en todo lo planteado; el objetivo del presente trabajo es describir los aspectos generales más importantes para llevar a cabo un adecuado monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles.

## **2. Monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles**

### **2.1 Profesionalismo farmacéutico**

Ningún conjunto de principios éticos, aún cuando hayan sido bien desarrollados y elaborados, puede proporcionar a cada profesional una guía que le permita tomar cada decisión en cuanto a los clientes, sus colegas o la sociedad.

La expresión ética profesional se emplea para indicar “la interpretación de la profesión del deseo de la sociedad de que la conducta de los miembros de esa profesión mejore a partir de los conocimientos especiales que sólo ellos poseen”.<sup>5</sup> En otros contextos, el término podría utilizarse para aludir a los principios éticos que la sociedad considera que debe suscribir toda persona que reclama una posición profesional.

Los profesionales necesitan pautas individuales para orientar su conducta. Cada decisión que toma un profesional le exige recurrir a una provisión de información tecnológica así como al sentido individual de lo correcto y lo incorrecto. Casi con seguridad todos los profesionales se enfrentarán con situaciones que nunca han considerado con grandes detalles. Cuando no es posible hallar principios teológicos o éticos personales que aplicar se podría recurrir a la ética profesional como guía.

La ética profesional establece un patrón de conducta que los clientes llegan a esperar de los miembros de la profesión. Una vez que los clientes observan un patrón de conducta coherente esperan que esa conducta se mantenga constante y sus expectativas pasan a formar parte de la relación que establecen con el profesional. Para comprender mejor el papel y la necesidad de la ética en las profesiones primero deben conocerse las características de esas profesiones.

La primera característica de un profesional es que posee un conjunto de conocimientos especializados cuya utilización le permite desempeñar una función social sumamente útil.

La aplicación del criterio apropiado es un elemento clave de esta primera característica profesional. Tradicionalmente los servicios profesionales se han prestado a un individuo más que a un grupo. Sobre la base del empleo del conjunto especializado de conocimientos de la profesión y de sus habilidades intelectuales el profesional adopta un criterio en cuanto al mejor curso de un hecho.

La segunda característica de un profesional consiste en un conjunto de actitudes específicas que influyen en su conducta. El componente básico de este conjunto de actitudes es el altruismo, un interés carente de egoísmo por el bienestar de los otros: “Se ha dicho que el hombre profesional no trabaja para recibir una paga; se le paga para que pueda trabajar. Cada decisión que toma en el curso de su carrera se basa en su sentido de lo que es correcto, no en su estimación de lo que es lucrativo”.<sup>5</sup>

Los profesionales farmacéuticos se ocupan de asuntos que son vitales para la salud y el bienestar de sus clientes y en la práctica de la profesión emplean conocimientos técnicos sumamente especializados que el paciente o el cliente no poseen. Tanto la falta de conocimientos del cliente como la naturaleza vital de los servicios que presta le brindan al profesional la posibilidad de aprovecharse de los clientes. Las consecuencias de lo anterior serían graves. El funcionamiento armónico de las profesiones requiere que los profesionales consideren las necesidades de los pacientes por encima de todo y que releguen sus propias necesidades materiales a una posición inferior.

La aprobación social, la tercera característica de un profesional, es el efecto resultante de las dos características que se acaban de analizar. El hecho de que una ocupación sea considerada una profesión depende en gran medida de que la sociedad la vea como tal. Una medida de la aprobación social es la concesión de derechos exclusivos de práctica a través del poder de otorgar licencias del estado. La magnitud de la confianza del público es una medida del grado de aprobación social.<sup>5</sup>

La garantía de calidad se puede definir como “la suma total de actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto”<sup>2</sup>. Este sistema sustituye al concepto antiguo que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico. El objetivo del sistema de garantía de calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal del laboratorio que participa en las distintas fases de consecución de un producto farmacéutico.

La calidad se encuentra en el producto y es el resultado de las actividades de todos los grupos o personas que forman parte de la empresa. La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- ✓ Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- ✓ Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.

Las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, denominadas BPF en México y GMP internacionalmente (*Good Manufacturing Practices*), son una consecuencia lógica de la industrialización en la preparación de formas farmacéuticas. Una serie de acontecimientos relacionados con fenómenos de adulteraciones en alimentos e intoxicaciones y efectos secundarios con medicamentos, han hecho reaccionar a las administraciones sanitarias de los distintos países, exigiendo a las industrias el cumplimiento de unas normas cada vez más rigurosas.<sup>2</sup>

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPF tienen por objeto principal disminuir los riesgos

inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada y confusiones.

Así, la calidad se debe construir desde adentro, durante el proceso de fabricación; pues las pruebas de control de calidad de los productos después de que se hayan fabricado no son suficiente garantía. Las BPF previenen los errores que no se pueden detectar por el control de calidad del producto terminado. Sin BPF es imposible asegurar que cada unidad de un lote de medicamento posea la misma calidad que la encontrada en las muestras ensayadas en el Laboratorio de Control de Calidad.

El responsable sanitario, debe autorizar que se produzcan los medicamentos asegurando que los mismos sean adecuados para su uso previsto, que cumplan los requisitos de la autorización de comercialización y que no exponen a los pacientes a riesgos debidos a defectos en la seguridad, calidad y eficacia. El alcanzar el objetivo de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y para ello debe poner en marcha un sistema de garantía de calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada según las BPF.<sup>2</sup>

## 2.2 Soluciones

La forma farmacéutica denominada solución o disolución se puede definir como: “Son preparaciones líquidas constituidas por una o más sustancias químicas disueltas, es decir, desde el punto de vista molecular, están dispersas en un disolvente o mezcla apropiada de disolventes mutuamente miscibles”.<sup>3</sup>

Las soluciones son homogéneas y transparentes, la sustancia disuelta se encuentra entonces en dispersión molecular o iónica. Sus propiedades físicas son iguales en todos sus puntos y constituyen una única fase.<sup>4</sup>

Estas formas farmacéuticas pueden prepararse empleando vehículos que resulten aceptables desde los puntos de vista farmacéutico y terapéutico. El o los componentes activos pueden disolverse en un disolvente acuoso o no acuoso.<sup>5</sup>

El uso de las soluciones en el campo de la farmacia es muy amplio. Las propiedades convenientes o necesarias dependen de la vía de administración y del sistema disolvente.<sup>3</sup>

La distinción entre diferentes tipos de soluciones no siempre es clara debido a que hay definiciones empalmadas. Por lo tanto, en algunos casos, las definiciones no son importantes con respecto a los productos comerciales.<sup>6</sup> En la Tabla 1 se presentan varias clases de disoluciones farmacéuticas:

Tabla 1. Clasificación de las disoluciones según el sistema disolvente <sup>3,6</sup>

Licores	Son disoluciones alcohólicas o hidroalcohólicas de sustancias volátiles. Se elaboran mediante disolución directa.
Tinturas	Las tinturas contienen sustancias de origen vegetal o productos químicos en disoluciones alcohólicas o hidroalcohólicas.
Aguas aromáticas	Son disoluciones saturadas y transparentes de aceites volátiles o de otras sustancias aromáticas o volátiles. Casi siempre se utiliza agua como disolvente.
Elíxires	Este término designa las disoluciones preparadas con un vehículo hidroalcohólico y un edulcorante, que se administran por vía oral.
Extractos fluidos	Soluciones alcohólicas concentradas de principios activos obtenidos de fuentes animales o vegetales por medio de técnicas de extracción (maceración, percolación).
Jarabes	A menudo, las disoluciones orales que contienen una alta concentración de sacarosa u otros azúcares se denominan jarabes, pero en un sentido más general el término también se aplica a las preparaciones líquidas, dulces, viscosas que se administran por vía oral, incluso las suspensiones.

De acuerdo con la vía de administración, se tienen las siguientes soluciones: orales, tópicas, óticas, nasales, oftálmicas, para inhalaciones, para irrigación y parenterales.<sup>3</sup>

Debido a que las soluciones son sistemas molecularmente dispersos, poseen estas ventajas:<sup>3</sup>

- Dosis completamente homogéneas.
- Disponibilidad inmediata para la absorción y la distribución.
- Se pueden administrar por cualquier vía.
- Se pueden ingerir o administrar a pacientes que no pueden deglutir tabletas o cápsulas.
- Es fácil ajustar la dosis.

En cuanto a las desventajas que pueden presentar las disoluciones son las siguientes:<sup>3</sup>

- Los fármacos y los productos químicos son menos estables cuando están en disolución que cuando se encuentran en forma seca.
- Algunos fármacos son insolubles en disolventes aceptados para uso farmacéutico.
- Los fármacos con sabor desagradable requieren aditivos o técnicas especiales para ocultar el sabor cuando están disueltos.
- Debido a que las disoluciones son más voluminosas y pesadas que las formas farmacéuticas sólidas y secas, hay más dificultad en su manejo, embalaje, transporte y almacenamiento.
- Las soluciones orales contenidas en recipientes grandes requieren que el paciente o la persona a cargo de éste midan la dosis, con frecuencia esto es menos exacto que en las presentaciones como las tabletas o cápsulas.
- Al igual que otras formas orales, las soluciones orales no pueden ser administradas a pacientes inconcientes.<sup>3</sup>

## 2.3 Preparaciones farmacéuticas no estériles

Las preparaciones líquidas de entre todos los productos farmacéuticos no estériles son probablemente los más propensos a ser contaminados por microorganismos.<sup>6</sup> En este sentido ha incrementado su importancia la adecuada preservación de los productos líquidos, hay reportes de complicaciones clínicas originadas por contaminación microbiana de productos orales y tópicos.<sup>7</sup> La mayoría de esos productos se comercializan para uso de dosis múltiple, elevando así el riesgo de exposición a microbios. Muchos productos farmacéuticos denominados “OTC” (*over-the-counter*) o de “libre venta” han sido tradicionalmente preparados a bajo costo sin el suficiente cuidado para prevenir una contaminación microbiana.<sup>6</sup>

La variedad de microorganismos que pueden contaminar las preparaciones líquidas abarca las especies de salmonella, *E. coli*, ciertas especies de *Pseudomonas* (entre ellas *P. aeruginosa*) y *Staphylococcus aureus*. Para la producción de preparaciones líquidas no estériles se debe considerar información sobre la descripción de los tipos de microorganismos presentes en diversos productos y los intentos realizados para evaluar los riesgos asociados con el uso de preparaciones farmacéuticas no estériles, además de información sobre las diversas interacciones que deben tenerse presentes para la selección de distintos conservadores.

Los productos pueden sufrir contaminación por diversos motivos, los cuales se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2. Motivos de contaminación de soluciones<sup>5</sup>

<b>Posible causa de contaminación</b>	<b>Descripción</b>
Materias primas	Las utilizadas en la fabricación de las soluciones son excelentes caldos de cultivo para microorganismos. El agua es un medio particularmente favorable para el desarrollo de bacterias y debe manipularse con sumo cuidado; pero otras sustancias como las resinas, los azúcares y los aromatizantes pueden ser portadoras de bacterias que, en última instancia, contaminarán al producto.
Equipos	Las bacterias pueden proliferar en las ranuras y resquicios de los equipos farmacéuticos y en los instrumentos simples utilizados en el laboratorio. Estos equipos deben ser sometidos a una limpieza minuciosa antes de su uso.
El medio ambiente y el personal	Las área de fabricación y acondicionamiento de soluciones deben ser adecuadas. Los portadores más importantes de agentes contaminantes son las manos y el cabello; por lo tanto, la limpieza general es un factor esencial. Es necesario utilizar gorros, guantes y cubrebocas durante el proceso de elaboración y sobre todo las personas que padezcan resfríos, tos, fiebre u otros trastornos alérgicos.
Material de envasado	Debe seleccionarse de manera que no contamine el producto y lo proteja del medio ambiente.
Consumidor	Se le debe instruir para que utilice las técnicas correctas de manipulación y conservación, de modo de reducir el riesgo de contaminación.

El fabricante debe garantizar mediante las pruebas apropiadas que el producto se encuentre debidamente preservado y resista a una contaminación microbiana intensa.

La mayoría de los factores mencionados antes se relacionan con la fabricación. Sin embargo, se debe agregar un conservador al producto con el fin de reducir la probabilidad de contaminación. Si el producto contiene agua, medio que favorece el desarrollo de microorganismos, es casi imprescindible incluir un conservador en la fórmula.<sup>5</sup> Los principales criterios a considerar para la selección de un conservador son los siguientes:

- ✓ Debe ser efectivo frente a un amplio espectro de microorganismos.
- ✓ Estable durante toda su vida útil.
- ✓ No tóxico.
- ✓ No sensibilizante.
- ✓ Adecuadamente soluble.
- ✓ Compatible con los otros componentes de la formulación.
- ✓ Aceptable con respecto al sabor y olor en la concentración a la que se utilice.

Ningún conservador por si solo posee las características antes mencionadas para satisfacer todos los requerimientos de la formulación. La selección de un sistema conservador debe ser hecha de manera específica para cada formulación, usando como guía estudios microbiológicos tanto publicados como hechos por el laboratorio fabricante. Frecuentemente una combinación de dos o más conservadores es necesaria para conseguir el efecto antimicrobiano deseado.<sup>7</sup>

Además de los aspectos antes mencionados existen otros factores específicos que deben tenerse en cuenta al seleccionar un conservador:

- ✓ El sitio de uso; es decir, externo, interno u oftálmico.
- ✓ El pH de la solución, dado que este factor puede afectar la ionización y la estabilidad del conservador.
- ✓ El disolvente, puesto que este factor afecta la solubilidad del conservador.
- ✓ Variables de procesamiento y envasado, como calor, orden de agregado de otros componentes, mezclado o materiales del envase.

Los conservadores pueden agruparse en diversas clases según la estructura molecular; a continuación se presenta una clasificación general y ejemplos de algunos de esos conservadores.

Alcoholes. El etanol es útil como conservador cuando se lo utiliza como un disolvente, sin embargo, para que sea eficaz se requiere una concentración relativamente alta (mayor al 10%). El propilenglicol también se utiliza como disolvente en soluciones orales y preparaciones tópicas, y puede actuar como conservador en concentraciones del 15 al 30%. A diferencia del etanol, este alcohol no es volátil y se utiliza con frecuencia, no sólo en soluciones sino también en suspensiones y emulsiones. Otros alcoholes empleados en bajas concentraciones (aproximadamente de 1%) con fines de conservación son el clorobutanol y el alcohol feniletílico.

Ácidos. El ácido benzoico tiene una baja solubilidad en agua (aproximadamente de 0.34% a 25°C). El rango de concentración utilizado con fines inhibidores varía entre el 0.1 y el 0.5%. Sólo la forma no ionizada es efectiva; por lo tanto, su uso se limita a preparaciones con un pH inferior a 4.5. El ácido sórbico también posee baja solubilidad en agua (0.3% a 30°C). Las concentraciones adecuadas con fines conservadores oscilan entre 0.05 y 2%. La acción conservadora de este compuesto depende de la forma no ionizada; en consecuencia, el ácido sórbico únicamente es efectivo en un medio ácido.

Parabenos. Son ésteres del ácido p-hidroxibenzoico e incluyen los derivados metílico, propílico y butílico. La solubilidad en agua de estos compuestos disminuye a medida que el peso molecular aumenta, del 0.25% para el éster metílico al 0.02% para el éster butílico. Estos compuestos se utilizan ampliamente en los productos farmacéuticos y son efectivos y estables dentro de un espectro de pH de 4 a 8. Se emplean en concentraciones de hasta aproximadamente el 0.2%. A menudo se usan dos ésteres combinados en la misma preparación. Este enfoque permite una concentración total mayor y la mezcla es activa frente a una amplia variedad de microorganismos.

Compuestos de amonio cuaternario. El cloruro de benzalconio se utiliza en concentraciones relativamente bajas (0.002 a 0.02%), según la naturaleza del producto

farmacéutico. Esta clase de compuestos ejerce una actividad óptima dentro del espectro de pH de 4 a 10 y es relativamente estable a temperatura ambiente. El cloruro de benzalconio por lo general se utiliza en preparaciones para uso externo o en soluciones que entran en contacto con membranas mucosas.

Es importante subrayar que el hecho de agregar un sistema conservador apropiado a la formulación de ninguna manera reemplaza a una práctica de fabricación idónea, sino que meramente aumenta las probabilidades de que el producto preserve sus características farmacéuticamente aceptables hasta que sea utilizado por el paciente y durante un cierto tiempo a partir de entonces.<sup>5</sup>

La validación de la fabricación de líquidos no estériles puede ser considerada como un seguimiento posterior a la implementación de la validación de formas parenterales y sólidas. Aunque hay una mayor inquietud hacia los productos propensos de albergar carga microbiana como las soluciones, que para los sólidos, las formas farmacéuticas dentro de esta categoría típicamente deben tener un sistema conservador adecuado lo que las hace inherentemente productos de bajo riesgo.

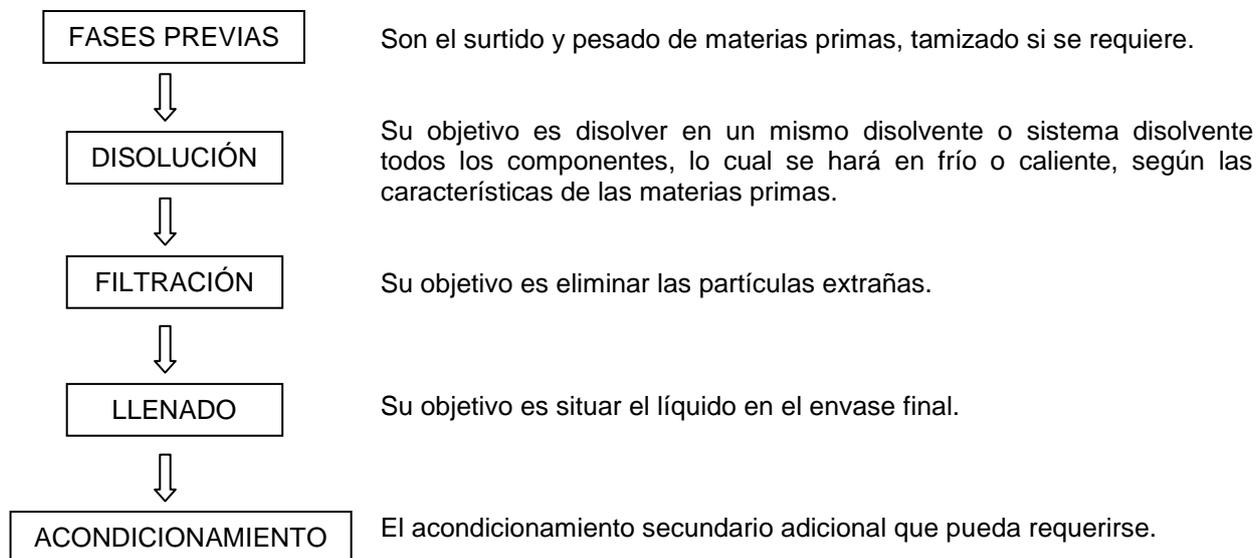
Siendo puntual, la validación de estos productos no es un proceso sencillo. Estos productos típicamente consisten de múltiples componentes y dependiendo de la ruta de administración para que se diseñen (oral, tópica u otra) frecuentemente requieren varios pasos para su preparación. Adicionalmente, las áreas para su fabricación poseen equipos que son aplicables para muchos tipos de productos líquidos y también semisólidos. Un desarrollo adecuado ordinariamente requiere llegar a obtener parámetros óptimos del equipo utilizado para cada producto. Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos de estos productos líquidos son productos OTC y habitualmente no se les ha dado la atención apropiada de una evaluación detallada, además ocurre que estos productos frecuentemente son intercambiados entre fabricantes farmacéuticos, lo cual puede

introducir cambios sutiles en equipos e instalaciones y provocar que los desarrolladores originales y su conocimiento acumulado sea desfavorable para una validación personal.

Dadas estas dificultades, aunadas a otras como recurrir a maquiladores o a fabricantes externos de materiales como etiquetas u otros para la fabricación de productos OTC, para tener un éxito considerable sobre estas formas farmacéuticas hay que tener una validación documental sobre toda aquella información que se pueda aprovechar de lo ocurrido en su fabricación.<sup>8</sup>

## 2.4 Consideraciones para la fabricación

Las fases operativas que intervienen en la preparación de soluciones son: <sup>2</sup>



Las áreas donde se fabrican distintos tipos de soluciones deben estar separadas, para evitar contaminación cruzada y transferencia de olores. La elaboración de formas líquidas involucra la elección de las materias primas y el equipo de fabricación. En cuanto a las materias primas se refiere, además del principio activo el agua es el componente más importante de las formas líquidas y es particularmente importante el uso de agua purificada para la fabricación, el agua purificada es la obtenida por destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro apropiado, su conductividad debe ser de 1.25  $\mu\text{S}$ . En cuanto a las demás materias primas utilizadas, éstas deben estar conforme a las especificaciones requeridas, se debe asegurar su identidad, pureza, uniformidad y estar libres de una excesiva carga microbiana.<sup>6,7</sup>

Como ya se mencionó, el agua es el principal excipiente de la mayoría de las formas farmacéuticas líquidas. Ésta se utiliza como vehículo y como disolvente. El agua es insípida y carece de propiedades irritantes y de actividad farmacológica, lo que la convierte en una sustancia ideal para esta finalidad. Sin embargo, existe una tendencia a

suponer que la pureza del agua es constante y que puede conservarse, manipularse y usarse sin mayores precauciones. Si bien es cierto que las fuentes de suministro municipales deben cumplir las regularidades establecidas, el agua potable debe ser nuevamente purificada antes de utilizarla en productos farmacéuticos. En el sitio de producción deben efectuarse procedimientos para el control de la pureza microbiológica del agua.

Las principales impurezas presentes en el agua, dependiendo de su obtención, pueden ser: calcio, hierro, magnesio, silicio y sodio. Los cationes generalmente se combinan con los aniones bicarbonato, sulfato o cloruro. Las aguas duras son aquellas que contienen calcio y magnesio. Los bicarbonatos son la principal impureza presente en las aguas alcalinas.<sup>5</sup>

Se tiene que considerar también que en algunas ocasiones; los productos líquidos no estériles OTC no tienen un control de agua apropiado y puede ser insuficiente para tratar las consideraciones microbiológicas. Muchos fabricantes pequeños no tienen los recursos para mejorar sus sistemas de agua y muchos de esos sistemas contienen algunas tuberías de plástico. Ese tipo de sistemas requieren una sanitización química porque no toleran el calor necesario para sanitizar el sistema. Para los sistemas más viejos, hay el riesgo de una contaminación periódica o recurrente debido a la formación de biopelículas, estos sistemas de agua con tubería de plástico deben ser tratados con los más modernos métodos de sanitización química como el uso de ozono, aunque los sistemas más viejos deben ser reemplazados.<sup>8</sup>

Para la fabricación de soluciones no estériles, los equipos utilizados son variados. La mayoría de ellos deben tener la capacidad de calentar y enfriarse para obtener rápidamente la solución. Todos los equipos deben ser de capacidad apropiada, no reactivos, de materiales sanitarios, diseñados y construidos para facilitar su limpieza. Los

equipos que se utilizan, como son tanques, marmitas, tuberías, válvulas, mezcladores, bombas, filtros, llenadoras y utensilios relacionados son frecuentemente de acero inoxidable, siendo el de tipo 316 el más utilizado por ser el menos reactivo.<sup>7, 8</sup>

Para la validación de la fabricación además de los prerequisites antes mencionados se debe contar con las respectivas calificaciones de diseño, instalación, operación y desempeño, los métodos de análisis, la documentación y la capacitación requeridas. El proceso de limpieza debe estar validado, lo cual se lleva a cabo normalmente a la par que las demás validaciones y calificaciones; la limpieza es el conjunto de actividades cuyo objetivo es eliminar los residuos de los materiales empleados en la fabricación de medicamentos a fin de prevenir la contaminación cruzada entre producto y producto, entre ingredientes, pigmentos, colores, olores y apariencia.<sup>8</sup>

De acuerdo con la NOM-059, se debe considerar el tipo de área de fabricación, como se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 3. Áreas de fabricación farmacéutica<sup>1</sup>

Clase	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m <sup>3</sup>			Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/Dinámicas		Frecuencia de monitoreo	(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles.  Envasado primario de formas orales  Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles  Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental			200/m <sup>3</sup> o 100/placa#	Mensualmente	n.a. /  10/h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 C y 65% de HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes.

## 2.5 Consideraciones para el monitoreo

El principal objetivo de un programa de gestión de calidad en la industria farmacéutica se centra en fabricar medicamentos que cumplan con especificaciones, previamente establecidas, exigibles a un producto de elevada calificación.

La gestión de calidad incluye los conceptos de control de calidad y aseguramiento de calidad. El primero de ellos hace referencia a la inspección diaria que se efectúa con el propósito fundamental de que el producto final resultante cumpla un conjunto determinado de especificaciones y, por tanto, pueda ser aceptado. Esto implica el control exhaustivo de las materias recibidas, procesos, productos semiterminados, envases, maquinaria, documentación, etc., a lo largo de todas las fases de producción.

Por otro lado, el aseguramiento de calidad puede ser definido como el compromiso o responsabilidad de un laboratorio para establecer, documentalmente, los sistemas de control adecuados, ponerlos a disposición del personal que los debe aplicar y exigir su obligado cumplimiento con fidelidad.<sup>2</sup>

Existen dos formas de monitorear la calidad del producto: el control de proceso y el control del producto. El control de proceso se basa en vigilar los elementos que producen el proceso, mientras que el control del producto se basa en la verificación del producto cuando sale del proceso. En la práctica, es una combinación de estas dos formas lo que proporciona productos de calidad consistente.

Se requiere que se identifique y planifiquen los procesos de producción y, donde sea aplicable, de instalación, que afecten directamente a la calidad. Se requiere que los procesos de producción e instalación se lleven a cabo bajo condiciones controladas, para asegurar esto último los planes de producción necesitan:

- Identificar el producto en términos de referencia de especificación
- Definir la cantidad requerida
- Definir cada etapa de fabricación y quiénes la realizan
- Proporcionar medios para registrar el progreso a través de los diversos procesos
- Definir los equipos de procesamiento y las herramientas especiales
- Definir los métodos que se emplearán para producir el producto
- Definir el entorno que se mantendrá durante la producción del producto, si es cualquier otro distinto a las condiciones ambientales
- Definir las especificaciones del proceso y los estándares operacionales
- Definir las etapas en las que se realizaran inspecciones y pruebas
- Definir cualquier requerimiento especial de manipulación
- Definir cualquier precaución a observar para proteger la salud y de seguridad.

Las condiciones controladas también incluyen:

- Las instrucciones de trabajo que definen la forma de producción e instalación.
- El cumplimiento con los estándares o códigos de referencia y planes de calidad.
- La monitorización, inspección y prueba dentro del proceso
- Todos los controles deben tener una etapa de verificación.<sup>10</sup>

Los requerimientos para identificación del producto se proponen para permitir que los productos con un conjunto de características sean distinguibles de aquellos con otro conjunto de características distinto. En muchas situaciones, la identidad del producto es vital para prevenir que se mezclen inadvertidamente, para permitir volver a pedirlos, para acompañar los productos con documentos que los describan, y para hacer algo que es fundamental en todas las actividades humanas: comunicar. Sin códigos, números, etiquetas, nombres y otras formas de identificación, no podemos describir adecuadamente el producto a nadie.

Por otro lado, el seguimiento quiere decir ser capaz de seguir el producto a través de un proceso hasta un punto cualquiera del mismo, bien hacia delante en el proceso, o bien hacia atrás. Se necesita el seguimiento para encontrar la raíz de los problemas. Si no se puede contar con registros que describan lo ocurrido con un producto, entonces no se puede hacer nada para impedir la recurrencia de un problema. El seguimiento es la clave para las acciones correctivas.

Cuando el producto entra en producción, debería llevar el mismo número o nombre, pero además debería llevar un número de serie u otra identificación que permita hacer corresponder las características del producto con cada producto especificado. Si se registran medidas, entonces se debe tener algún mecanismo para hacer corresponder las medidas con el producto medido. Para conseguir esto, son medios apropiados los números de serie, números de lote y las fechas. Esta identidad debe utilizarse en todos los registros de calidad relativos al producto.

Como previamente se estableció, el seguimiento es fundamental para establecer y eliminar la causa raíz de la no conformidad de producto y, por consiguiente, debería ser obligatorio en vista de los requerimientos de acción correctiva. En situaciones que afectan a la seguridad nacional o de las personas, es necesario identificar el producto de esta manera, puesto que si un producto se usa en una aplicación crítica y después es defectuoso, puede ser necesario localizar todos los productos del mismo lote para eliminarlos antes de que se produzca un desastre. Esto es lo que se denomina retirar un producto. Esto es muy importante en la industria farmacéutica y de hecho, en cualquier industria donde la vida humana pueda estar en peligro debido a un producto defectuoso en circulación.

El seguimiento también es importante para controlar los procesos. Puede ser necesario saber qué productos han pasado por qué procesos y en qué fecha, por si

aparece algún problema más tarde. Lo mismo ocurre con los equipos de medida y prueba. El seguimiento se consigue codificando los elementos y sus registros, de modo que se pueda seguir a un elemento a través de sus registros a lo largo de su vida.

Una acción correctiva es la secuencia de actividades que sigue los síntomas de un problema hasta su causa, elabora soluciones para impedir la recurrencia del problema, implementando los cambios y comprueba que los cambios han tenido éxito. La acción correctiva proporciona el bucle de realimentación en el ciclo de control. La inspección detecta la no conformidad, el control de no conformidad identifica, separa y rectifica el elemento no conforme, y la acción correctiva sirve para evitar que la no conformidad se repita.

Aunque la idea de corrección implica qué tanto puede concernir el elemento no conforme como a la causa de la no conformidad, la acción remediadora es la que corrige a un elemento no conforme sin detener su recurrencia, mientras que la acción correctiva evita la recurrencia de una no conformidad. Tiene que existir un problema para que se aplique una acción correctiva. Cuando no existen problemas reales, pero existe la posibilidad de falla, entonces la acción de impedir la ocurrencia de la no conformidad, o cualquier problema de este tipo, es una acción preventiva.

La inspección y prueba son métodos para verificar que el producto obedece a los requerimientos especificados. Otros son demostración, análisis, validación de registros o una combinación de dichos métodos. La verificación de producto es una parte del control de proceso, y no algo separado de él.

El control no es sólo la parte de inspección del proceso, la inspección y pruebas únicamente miden la calidad lograda, y transmiten los resultados al productor para tomar acciones remediadoras.

Los principales aspectos a cubrir que deben incluirse en el plan de calidad o procedimientos documentados sobre inspección son los siguientes:

- ✓ Definir cómo el personal de inspección obtiene los requerimientos actualizados.
- ✓ Clasificar en categorías todos los elementos, para poder asignar niveles de inspección basados en un criterio dado.
- ✓ Para cada nivel de inspección, definir las comprobaciones que hay que realizar, y los criterios de aceptación a aplicar.
- ✓ Cuando se hacen comprobaciones de dimensiones y funcionales, definir cómo el personal de inspección obtiene los criterios de aceptación, y cómo deben realizar las inspecciones y pruebas.
- ✓ Definir la acción que se tomará cuando el producto, el embalaje o la documentación es aceptable.
- ✓ Definir la acción que se tomará cuando el producto, el embalaje o la documentación es no aceptable.
- ✓ Definir los registros que se mantendrán.

Para establecer dónde se llevan a cabo las inspecciones, puede ayudar un diagrama de flujo. Las inspecciones y pruebas tienen que producirse después de que se haya elaborado una función, y antes de que su medición sea inaccesible. Esto no significa que se tenga que comprobar las funciones tan pronto como se hayan logrado. Pueden existir interrupciones naturales en el proceso cuando el producto pasa de una etapa a otra, o etapas en las que se pueden verificar varias funciones a la vez. Si el producto pasa de la responsabilidad de una persona a la de otra, entonces, debería haber una etapa de inspección en medio para proteger al producto, incluso si las funciones realizadas son accesibles más adelante. Los planes de inspección y prueba deberían:

- ✓ Identificar el producto que hay que inspeccionar y probar.
- ✓ Definir las especificaciones y los criterios de aceptación que se usarán, y la edición que se aplica.
- ✓ Definir qué se inspecciona en cada etapa, si es todo el trabajo entre etapas o sólo ciertas operaciones. Los parámetros verificables deberían incluir aquellos que se sabe que varían por los procesos de fabricación. Los que permanecen constantes de un producto a otros sólo necesitan verificarse una vez.
- ✓ Definir las áreas de inspección y equipos de prueba que se usarán. No se necesita especificar los equipos de medida estándar, ya que los inspectores y probadores deberían estar formados para seleccionar las herramientas correctas para el trabajo. Se debería identificar cualquier equipo de prueba especial.
- ✓ Definir el entorno para las medidas que hay que tomar, si es crítico para la precisión de la medida.
- ✓ Disponer que los resultados de las inspecciones y pruebas se registren.

Se debe establecer la conformidad del producto con los requerimientos especificados, usando monitorización de procesos y métodos de control.

El monitoreo de procesos puede realizarse mediante la observación de sensores instalados en el proceso de producción, los cuales miden los parámetros fundamentales del proceso, o se pueden tomar muestras a intervalos discretos y realizar las medidas prescritas. En ambos casos, las medidas deberían registrarse para el subsiguiente análisis, y también deberían registrarse las decisiones para continuar con el proceso o para detenerlo, junto con las razones de tales decisiones. Los datos que se registrarán se deberían especificar de antemano sobre un formulario o en pantallas de computadora, facilitadas en la estación de trabajo.

Esto dará al personal una indicación clara de qué registrar, cuándo y dónde registrarlo. Los formularios también deberían indicar los límites de aceptación/rechazo, para que el operario pueda fácilmente juzgar cuándo el proceso está fuera de control. No se requiere que la inspección se lleve a cabo por inspectores a tiempo completo. El término inspector no se usa así, pero se puede aplicar a cualquiera que realice una inspección.

Se debe retener el producto hasta que las pruebas e inspecciones requeridas se hayan completado o se hayan recibido y verificado los informes necesarios, excepto cuando el producto se entregue bajo procedimientos de retirada de producto.

En producción en cadena, los productos se inspeccionan tomando muestras de la línea, que se examinan mientras que la línea sigue elaborando productos. En tales casos, se necesitará un medio para retener el producto elaborado entre puntos de muestreo, hasta que los resultados de las pruebas e inspecciones estén disponibles. También se necesitarán medios para entregar el producto, cuando los resultados indiquen que el producto es aceptable. Se requiere identificar los productos no conformes.

El plan de calidad o los procedimientos documentados para pruebas e inspecciones finales (para aprobación de producto) debe establecer que se requiere que todas las inspecciones y pruebas especificadas, incluyendo las del producto y las del proceso, se hayan llevado a cabo y que los datos cumplan los requerimientos especificados.

Muchas actividades en los procedimientos y planes de calidad se realizan para obtener avisos tempranos de no conformidad. Esto es para evitar las pérdidas que se pueden contraer si las fallas se detectan en inspecciones y pruebas posteriores. Cuanto antes se realice la conformidad, menos costosa será la repetición del trabajo. O bien; “Cuanto más tarde se realice la inspección más costosa será la repetición del trabajo”.<sup>10</sup>

Se necesita hacer cuatro cosas antes de enviar el producto a los almacenes, al cliente, al lugar de la instalación o donde sea:

- ✓ Ver el producto.
- ✓ Ver el requerimiento con el que el producto es conforme.
- ✓ Ver la prueba objetiva que pretende demostrar que el producto en particular cumple el requerimiento.
- ✓ Ver una firma o sello de un responsable autorizado que haya comprobado que el producto en concreto, la prueba y el requerimiento están en completo acuerdo.

Se deben establecer y mantener registros que den la prueba de que el producto ha pasado inspección y/o prueba con unos criterios de aceptación definidos.

Los registros de inspección y prueba o registros de verificación deberían ser de dos formas: una que indique qué inspecciones y pruebas se han llevado a cabo, y otra que indique los resultados de tales inspecciones y pruebas.

Los requerimientos del estado de inspección y prueba son requerimientos de identificación que permiten distinguir productos conformes de productos no conformes. Otro término sería Estatus de Calidad, dado que se pueden utilizar otros medios, aparte de la inspección y prueba, para determinar si un elemento es conforme con un requerimiento.

Se requiere identificar el estado de calidad del producto usando señales, sellos autorizados, placas, etiquetas, hojas de ruta, registros de inspección, software de pruebas, localización física u otros medios apropiados, que indiquen la conformidad o no conformidad del producto con respecto a las inspecciones y pruebas realizadas.

El estatus de calidad sólo puede ser rechazo o aceptación. No existen términos intermedios. Si el producto no es completamente conforme, se debería rechazar e identificar como tal. Si es conforme, el producto debe ser aceptado e identificado como tal.

Si un producto no conforme es, más tarde, considerado aceptado, la identificación se debería cambiar, pero esto acarrea problemas. Si el rechazo fue por razones cosméticas, entonces no hay ningún problema, pero si el rechazo fue por una condición de fuera de tolerancia, el producto se debería rehacer, reparar o volver a graduar, ya que la decisión original puede no ser aceptable para todos los clientes.

Identificar el estatus de calidad no es sólo una cuestión de pegar una etiqueta sobre un producto. El estado se debería indicar mediante una firma autorizada, un sello, una marca u otra identificación que aplique la persona que toma la decisión de aceptado/rechazo, y de cuyo buen uso podamos estar seguros. El método de identificación depende del tipo, tamaño, cantidad y fragilidad del producto.

Se necesita mantener la identificación del estatus de calidad del producto, según sea necesario, durante toda la producción e instalación, para asegurar que sólo el producto que pasa las pruebas e inspecciones requeridas se envía, usa o instala.

El mantenimiento del estatus de calidad significa conservar las marcas de estado, una vez que se han fijado o registrado, hasta que cese la responsabilidad sobre el producto.

La integridad de los productos también depende de la calidad de los dispositivos usados para crear y medir sus características. Se debe asegurar la calidad de tales dispositivos. Si los dispositivos que se usan para crear y medir características son imprecisos, inestables, están averiados o son defectuosos de alguna forma, entonces el producto no poseerá las características requeridas, y además no se será consciente de ello. No se puede saber nada de un objeto hasta que se puede medir, pero se debe medir con exactitud y precisión. Por tanto, los dispositivos que se utilicen tienen que estar controlados.<sup>10</sup>

Los avances en el procesamiento farmacéutico requiere la generación de nuevas tecnologías así como el mejor entendimiento de cada etapa del proceso en la fabricación de las distintas formas farmacéuticas, desde la calificación de las materias primas hasta la liberación del producto final mediante un monitoreo de las etapas críticas de todo el proceso.

De acuerdo con análisis realizados a varias operaciones farmacéuticas es posible identificar parámetros de control que pueden ser monitoreados con la ayuda de computadoras, dándoles información para dar un resultado confiable con el que se puedan decidir si el proceso está bajo control.

El monitoreo durante el proceso, en el momento en el que se lleva a cabo es una forma más estrecha de control. Para un futuro cercano, el control de los procesos se enfoca en generar sistemas de monitoreo en línea y en tiempo real y cada vez más automatizados. La meta es tener un mejor control, menos desperdicios así como retrabajos o lotes rechazados, bajar costos y riesgos a la seguridad del personal involucrado en los procesos debido a materiales peligrosos o que sean propensos a causar un riesgo a su integridad física.<sup>11</sup>

Una tecnología aplicada al monitoreo en línea es el uso de sensores ultrasónicos, capaces de medir variables de control como pueden ser la identificación de líquidos, análisis de mezcla de líquidos, concentración de los componentes de la formulación, entre otras.

La viabilidad de sistemas de monitoreo automatizado es cada vez mayor, debido a la reducción de tiempos de análisis, a la miniaturización de dispositivos electrónicos como los sensores y la confiabilidad de los resultados para un control más estrecho. Este tipo de sistemas de monitoreo son parte del seguimiento y avance de las buenas prácticas de fabricación y el afán de tener condiciones controladas.<sup>12</sup>

## 2.6 Envases para soluciones no estériles

Todos los preparados farmacéuticos, una vez que han sido fabricados, deben ser sometidos a una serie de operaciones, conocidas genéricamente como envasado y acondicionamiento, para que puedan llegar al usuario como auténticos medicamentos, en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

Por una parte, se hace totalmente imprescindible que todos ellos vengan dispuestos en envases o recipientes que posibiliten su identificación, manipulación transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización. Además, el proceso de envasado también proporciona protección frente a las condiciones ambientales, garantizando así la estabilidad. Por último, es evidente que todo medicamento debe ir acompañado de información suficiente, que sea útil al paciente y al personal sanitario, con objeto de asegurar su correcta dispensación y administración.

El proceso de fabricación de soluciones no estériles comprende diversas fases de naturaleza muy variada. En un primer estadio, tras la aplicación de ciertos procesos sobre principios activos y excipientes, se obtienen unos productos intermedios, que reciben el nombre de “productos semiterminados”. A continuación, se someten a determinadas operaciones de acondicionamiento (envasado, etiquetado y estuchado) y de este modo se obtiene, por fin, la solución no estéril como medicamento.

El acondicionamiento primario se puede definir como “el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento”.<sup>2</sup> Se trata, por tanto, del que se efectúa al disponer el producto semiterminado dentro de su envase primario.

En la industria farmacéutica, el acondicionamiento de todo medicamento presenta gran importancia, ya que puede condicionar la vida útil de cualquier producto farmacéutico. Si no se efectúa correctamente, de poco sirve el haber ejecutado

perfectamente el resto de las operaciones de fabricación, ya que no se podrá comercializar el producto. De un modo muy general, sus funciones se centran en:

- ✓ Proveer protección frente a factores externos.
- ✓ Proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final .del medicamento.
- ✓ Conferirle adecuadas características de identificación e información.
- ✓ Debe ser económico.

Cada una de estas funciones posee una indiscutible trascendencia, pero entre todas ellas deben destacarse dos: por una parte, la de proteger a la solución frente a una serie de riesgos de tipo mecánico, ambiental, biológico o químico, además de garantizar su inviolabilidad, y, por otra, la de proporcionar información, tanto al paciente como al personal sanitario, de ciertas cuestiones de interés referentes a su elaboración y utilización.

Aunque cada una de las funciones mencionadas tiene su importancia, la protección es, casi siempre, el factor crítico más relevante, puesto que incide sobre la estabilidad y el aspecto o apariencia del medicamento. Como cabe suponer, no se podrá comercializar ningún producto que se haya degradado por encima de ciertos niveles permisibles o cuyo acondicionamiento haya sufrido cualquier tipo de deterioro.

De acuerdo con la función de protección del envase, la tabla 4 describe los distintos aspectos a considerar:

Tabla 4. Distintos tipos de protección que proporcionan los envases<sup>2</sup>

Protección mecánica	Entre las contingencias de tipo físico que puede sufrir un medicamento, se podrían citar los golpes, caídas, vibraciones, abrasión, pinchazos, presión, etc. En función de los riesgos que se prevean y del tipo de material que se trate, se utilizarán diferentes tipos de protección.
Protección ambiental	Es necesario tener presente que el medicamento, durante su vida útil, puede encontrarse sometido a temperaturas de almacenamiento muy diversas según la climatología del país en cuestión. Los factores de tipo ambiental que pueden afectar a las soluciones pueden ser la humedad, la temperatura, la luz y los gases atmosféricos.
Protección biológica	Los problemas asociados a este respecto pueden ser debidos al ataque de animales (roedores, pájaros, gusanos, insectos, etc.), o bien al crecimiento y desarrollo de bacterias, hongos o levaduras. Evidentemente, el producto debe estar provisto de un envase que no permita bajo ninguna circunstancia el ingreso de cualquier tipo de microorganismo.
Protección química	Si en una solución se produce una degradación de tipo químico debido a sus propios componentes, el seleccionar un determinado envase poco puede ayudar a evitarla. Pero si esta reacción degradativa se ve favorecida por una interacción entre el interior y el exterior del envase, la elección sí adquiere mucha más importancia, ya que en este caso se podría evitar mediante el empleo de un envase adecuado, siempre se debe evitar la interacción contenedor-contenido. Se pueden presentar diferentes cambios en el contenido, entre los que se incluyen la pérdida de componentes, la aparición de nuevas especies químicas, los cambios en sus características organolépticas, las modificaciones de pH, las precipitaciones, la turbidez, etc.
Protección pasiva	Se refiere a la inviolabilidad, importante cualidad que se puede conseguir utilizando determinados tipos de sistemas de cerrado. De este modo, se puede asegurar al usuario que la solución no ha sufrido ningún tipo de manipulación, intencionada o no, desde que salió del laboratorio que la fabricó. Por otra parte, desde el punto de vista de la seguridad, se puede evitar el acceso de los niños a los medicamentos, mediante la utilización de un acondicionamiento primario adecuado.

Como se indicó previamente, además de proveer protección, otra de las funciones del acondicionamiento consiste en presentar, de un modo normalizado, toda aquella

información necesaria para conocer el medicamento tanto desde el punto de vista industrial (es un efectivo que se fabrica dentro de una producción a gran escala) como desde la vertiente sanitaria, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos, etc., con el fin de conseguir una administración más segura.

Su contenido debe ser aprobado previamente por las autoridades sanitarias, ya que forma parte de la documentación necesaria para solicitar la autorización de las especialidades farmacéuticas.

Como puede suponerse, la importancia del acondicionamiento desde esta vertiente es innegable, ya que el consumidor de un medicamento tiene el derecho y la obligación de conocer, entre otros muchos aspectos, qué laboratorio lo ha fabricado, su fecha de caducidad, la composición, las contraindicaciones, las reacciones adversas, el modo de administración, las precauciones de su uso, modo de conservación, etc.<sup>2</sup>

Es difícil seleccionar un envase ideal de un modo genérico, ya que la elección depende de numerosos factores. Por ello, su selección debe formar parte de un cuidadoso proceso, en el cual suelen estar implicados criterios científicos, técnicos, comerciales, estéticos y, por supuesto, legales.<sup>2, 9</sup>

Existen diversos criterios para abordar la clasificación de los envases. Puede hacerse según su forma, su tamaño, el material con el que han sido elaborados. Una clasificación que se puede hacer es la que se presenta en la Tabla 5:

Tabla 5. Clasificación de envases<sup>2</sup>

Recipiente unidosis	Es el que contiene una cantidad de preparación destinada a ser utilizada total o parcialmente en una sola administración.
Recipiente multidosis	Es el que contiene una cantidad suficiente de producto para dos o más dosis.
Recipiente bien cerrado	Es aquel que protege su contenido de la contaminación por materias extrañas, sólidas o líquidas, y de la pérdida de contenido en condiciones normales de manipulación, conservación y transporte.
Recipiente hermético	Es impermeable a los sólidos, a los líquidos y a los gases, en las condiciones usuales de manipulación, conservación y transporte. Si el recipiente está destinado a ser abierto más de una vez, debe ser concebido de forma que recobre su estanqueidad cada vez que se vuelva a cerrar.
Recipiente sellado	Se trata de un envase cerrado por fusión del material del mismo.
Recipiente con cierre inviolable	Es un recipiente cerrado provisto de un dispositivo especial que revela, sin lugar a dudas, si ha sido abierto.
Recipiente resistente a la luz	Es aquel que protege a su contenido de los efectos de la luz en virtud de las propiedades específicas del material del que esté elaborado o de cualquier recubrimiento que se le haya aplicado.

Los envases también pueden clasificarse en función del estado físico de los preparados que contienen y según su forma y el material del que estén elaborados.

Para formas líquidas, se usa habitualmente el vidrio o el plástico. Las formas de administración oral suelen ir envasadas en recipientes tanto de plástico como de vidrio, con capacidad variable desde unos 5mL, como en el caso de algunos viales bebibles, hasta unos 200mL, en el caso de jarabes.<sup>2</sup>

Los tipos, los estilos y los sistemas de envasado pueden definirse según el material utilizado para su fabricación, por ejemplo vidrio o plástico.

El vidrio goza de gran prestigio como envase de productos farmacéuticos, pues ofrece transparencia, brillo, facilidad de limpieza, cierre eficaz y repetido en caso

necesario, gran velocidad de manipulación, buena rigidez y facilidad de apilamiento; además, y dependiendo de la selección del tipo adecuado de vidrio, suele ser inerte.

Sus dos inconvenientes principales, la fragilidad y el peso, se han reducido en parte gracias a la cobertura de la superficie para aumentar la lubricación y el mayor cuidado en el diseño evitando utilizar ángulos agudos y usando los radios adecuados. Existen tres tipos básicos de vidrio: neutro (tipo I), vidrio calizo tratado (tipo II) y vidrio calizo o alcalino (tipos III y IV).

En los últimos años, el plástico ha ido sustituyendo a otros materiales de envasado tradicionales, como el metal o el vidrio, por presentar bajo peso y ser resistente a golpes. Además, el plástico posee baja reactividad, es económico y goza de una gran versatilidad, por lo que se pueden fabricar envases de posibilidades muy variadas, adaptables a cualquier tipo de exigencia.

Los plásticos que se utilizan ahora están relacionados, sobre todo, con las resinas termoplásticas. Los cuatro más baratos son el polietileno (de densidad baja, media o alta), el cloruro de polivinilo (plastificado y no plastificado), el polipropileno (homopolímero y copolímero) y el poliestireno (de aplicación general y modificada por impacto). Otros materiales seleccionados se utilizan en situaciones específicas para envases, aparatos, componentes, rebabas o revestimientos.

En teoría, los plásticos parecen tener ciertos inconvenientes, tales como la posible extracción, las interacciones, la adsorción, la absorción, todos ellos son más o menos permeables a la humedad, el oxígeno, etc., la mayoría posee atracción electrostática y permiten la penetración de la luz salvo que se les añada un pigmento negro, presentan fenómenos de rotura por tensión, compartimentación o cavitación, formación de mosaico o reticulación superficial. La mayoría de estos efectos puede evitarse o reducirse con uno u otro sistema, y la combinación de ellos en el diseño del envase.<sup>2,9</sup>

## 2.7 El proceso de llenado no estéril de líquidos

El objetivo de la operación de llenado es situar al líquido en el envase final, para lo que se utilizan máquinas llenadoras y máquinas taponadoras. Las variables operativas son:<sup>2</sup>

- ✓ La velocidad de trabajo.
- ✓ La regulación del sistema de dosificación.
- ✓ La regulación del sistema de cierre.

Los parámetros de control a monitorear son:<sup>2</sup>

- ✓ Las características organolépticas de la solución.
- ✓ El volumen dosificado.
- ✓ Las características externas del producto llenado y cerrado
- ✓ La hermeticidad del cierre.
- ✓ La carga microbiana.

El requisito previo para el acondicionamiento primario no estéril es principalmente la limpieza. La cual es comúnmente realizada inmediatamente antes de las operaciones de llenado. El proceso de limpieza puede ser retado en protocolos de validación con la adición de contaminantes típicos como polvo de cartón en los contenedores que se utilicen y seguido por un posterior proceso de muestreo e inspección.<sup>8</sup>

La maquinaria utilizada en el envasado y acondicionamiento de los medicamentos debe diseñarse, construirse, ubicarse y mantenerse de modo que facilite todas las actividades para las que ha sido concebida, con el fin de garantizar la fiabilidad de la producción. Por otra parte, ha de manejarse fácilmente, satisfacer todas las normas vigentes de seguridad y cumplir con las buenas prácticas de fabricación.

Antes de su utilización, toda la maquinaria debe limpiarse cuidadosamente para evitar la contaminación cruzada debida a otros productos utilizados anteriormente. Todas

las partes que estén en contacto con dichos productos serán lavables y/o esterilizables, además de ser fácilmente desmontables y sustituibles, cuando sea necesario.

En el ámbito industrial, los procesos de envasado y cerrado se efectúan secuencialmente en una, o máximo, dos estaciones. En líneas generales, los dispositivos que se utilizan son análogos para todo tipo de productos, independientemente de su estado físico y de su grado de elaboración: máquina llenadora-dosificadora, aplicación del sistema de cerrado, etiquetadora, si procede, y, finalmente, estuchadora, siempre que el medicamento posea acondicionamiento secundario.

Por regla general, la maquinaria para el llenado utilizada a nivel industrial consta de diversas partes bien diferenciadas. En primer lugar existe un área de alimentación en la que se disponen, automáticamente o manualmente, los envases limpios y vacíos; éstos avanzan por una cinta transportadora que los coloca debajo de unas boquillas inyectoras, donde se realiza el llenado propiamente dicho.

La introducción del líquido en el recipiente se efectúa mediante inyectores de diferente diámetro, en función de la cantidad que se va a envasar, el tipo de recipiente, la velocidad del proceso y ciertas características del líquido, como por ejemplo, la densidad y la viscosidad.<sup>2</sup>

Estos inyectores se deben introducir parcialmente dentro del envase, ya sea un frasco, una ampolla o un vial, con el fin de permitir la salida del aire del interior del recipiente sin que existan fugas del líquido. Además, para facilitar este proceso de descarga, deben poseer el máximo diámetro posible, siempre acorde, evidentemente, con las dimensiones de la embocadura del recipiente.

Una fuerza excesiva de descarga puede causar salpicaduras del líquido o formación de espuma si el líquido tiene una baja tensión superficial. Los equipos automáticos de alta velocidad pueden causar la formación de espuma excesiva, la cual puede ser minimizada

empleando equipos con baja turbulencia, que posean sistemas de llenado cerrado para limitar la entrada de aire, o con dispositivos mecánicos para minimizar la espuma, incluso desde la etapa de formulación se debe considerar la formación de espuma y los problemas que puede acarrear al momento de la producción industrial y con el uso de llenadoras de alta velocidad.<sup>2, 6, 7</sup>

La bomba dosificadora debe estar construida con material adecuado, ha de ser fácilmente desmontable y estar colocada en un lugar accesible para permitir los oportunos controles y reglajes, así como una cuidadosa limpieza.

Finalmente se efectúa el cierre, que generalmente para productos no estériles se ocupan frascos, y el cierre de estos se basa en hacer pasar el envase, ya lleno, por un lugar en donde se le coloca el obturador, si lo lleva, y el tapón, elementos ambos que descienden por una rampa. En último lugar, en un dispositivo adecuado se efectuará el cerrado, mediante enroscado y/o presión. La máquina debe poseer un dispositivo que controle la presencia del envase y del elemento de cierre correspondiente, antes de proceder a su cerrado. Si faltara cualquiera de ellos se produciría la parada instantánea de la máquina. Además, si se utiliza material preetiquetado, debe haber un lector óptico para asegurar la identidad del envase correspondiente.<sup>2</sup>

Los equipos para el llenado de líquidos son diseñados con materiales no reactivos como el acero inoxidable; para llenar envases de plástico, vidrio o de otro tipo de material, con algún mecanismo para medir apropiadamente la cantidad de líquido que debe llevar el envase ya sea por peso o por volumen. Los métodos de llenado de esos equipos son por gravedad (o dosificado por peso), desplazamientos volumétricos o de vacío. El sistema de llenado debe ser capaz de lograr descargas de una cantidad específica del producto repetidamente, sin producir salpicaduras, formación de espuma ni daños a los envases.<sup>7, 8</sup>

Las líneas de llenado generalmente se localizan debajo de la de fabricación o de los tanques contenedores de la solución, lotes nuevos no pueden ser empezados hasta que el lote previo haya sido completamente llenado y vaciado el tanque.

El llenado por gravedad es relativamente lento pero simple, como se menciono anteriormente el tanque que contiene a la solución para ser dosificada se encuentra por arriba de la línea de llenado, el tanque se conecta por una manguera hacia la llenadora, con este sistema no se utilizan bombas ni se cambian partes removibles para ajustar la cantidad a suministrar; se utilizan PLC (controladores lógicos programables) y servomotores para controlar las válvulas de control de flujo, el sistema de medición es por peso, se tara cada contenedor y se pesa durante el llenado hasta alcanzar el peso indicado, asegurando que la cantidad suministrada sea la indicada se elimina la necesidad de muestreo y análisis debido a que se pesa en tiempo real.

El llenado por desplazamiento volumétrico se realiza mediante el uso de cilindros, pistones y bombas. El llenado con presión por bomba es con frecuencia operado semiautomáticamente y difiere principalmente del método gravimétrico porque el líquido está bajo presión. Un típico sistema de llenado por desplazamiento volumétrico puede ser comparado con un motor de un cilindro, en donde la capacidad de éste y el diámetro o calibre del pistón determinan la cantidad suministrada de líquido al envase. Cuando el pistón sube, una válvula ensamblada permite la entrada de la solución proveniente de la alimentación con el empuje dado por una bomba hacia el cilindro, con el movimiento hacia abajo del pistón la válvula se alterna y permite entonces la salida de la solución del cilindro hacia el envase. Uno de los mayores riesgos es controlar la presencia de aire o gas en el sistema, este problema puede resolverse al purgar el sistema con un gas inerte como el nitrógeno o bien controlando la temperatura de la solución para evitar formación de burbujas. Este tipo de sistemas de llenado es capaz de llenar un intervalo amplio de

volúmenes, cambiando las partes removibles y usando diferentes tamaños de bombas para poder suministrar un determinado volumen dependiendo de la capacidad del envase de elección. Comúnmente las bombas empleadas para este sistema de llenado se construyen de materiales como acero inoxidable, vidrio o cerámica<sup>6, 7, 8</sup>

El llenado por vacío es comúnmente usado para llenar volúmenes grandes debido a su fácil automatización. Cuando el envase es rígido y no colapsable, se aplica el método de vacío; se introducen dos tubos en el envase y se sella el cuello del envase con una junta. Cuando se hace el vacío a través del tubo correspondiente de esos dos, el líquido fluye por el tubo de llenado, que es el otro tubo introducido al envase y que está conectado al tanque de la solución preparada, el líquido llega entonces hasta el nivel del tubo de vacío dentro del envase. En ese momento el flujo se detiene, cualquier exceso de líquido es jalado por el tubo del vacío y regresado al tanque de la solución. Este proceso permite un llenado limpio, detecta los envases defectuosos (con agujeros o con una superficie de sellado irregular) y, como es lógico, opera con el principio de que sin envase no hay llenado. Sin embargo, no se adapta bien a los líquidos espumosos o más viscosos. Los envases que se colapsan con vacíos relativamente bajos pueden llenarse con este sistema, siempre que se coloquen en un contenedor externo que se sella para que el vacío actúe tanto en el interior como en el exterior del envase.<sup>6, 7, 9</sup>

En el acondicionamiento primario, el cierre se efectúa de diferentes modos, según los requisitos del producto y el envase que se utilice. Evidentemente, el tipo de recipiente condiciona habitualmente el modo de cerrado. Tal es el caso de las ampollas de vidrio, que se cerrarán por fusión; los tubos, que cuentan con dispositivo de cierre mediante enroscado, o los viales, que se cierran con un tapón de caucho protegido con cápsula metálica.

En cualquier caso, en función de los deseos o necesidades del fabricante, se pueden conseguir diferentes grados de protección. Pero el cierre no sólo es útil como sistema aislante entre el contenido de un recipiente y la atmósfera exterior. Sirve también como elemento de seguridad, ya que existen diferentes clases de cierres en los que es posible observar claramente si el medicamento ha sufrido cualquier clase de manipulación. De este modo, se puede poner en evidencia si se ha producido la apertura previa por parte de alguna otra persona y se garantiza al consumidor una máxima seguridad. Por otra parte, existen tapones con mecanismos de apertura mixtos, que combinan el giro y la presión, y que se utilizan para dificultar el acceso de los niños a los medicamentos.

La mayoría de los sistemas para efectuar el cerrado de un envase primario están relacionados con la compresión física o el sellado por calor. Dentro del primer grupo podría enumerarse los tapones con agente desecante que cierra a presión, para tubos cilíndricos; los obturadores y tapones de rosca, para frascos de plástico y vidrio; los tapones de rosca, para tubos que incluyan semisólidos, y los tapones de caucho, para viales.

Entre los sistemas de cierre mediante calor, se pueden incluir el sellado por fusión de las ampollas de vidrio. Entre las cualidades que deben evaluarse en el momento de seleccionar un sistema de cerrado se encuentran las siguientes:

Resistencia y compatibilidad con el contenido. Se debe tener en cuenta que, aunque inicialmente el cierre no se encuentre en contacto directo con el preparado, las condiciones pueden variar según la posición del envase (vertical, invertido, horizontal), contactos intermitentes durante el transporte, movimientos, etc.

Prevención o limitación del intercambio con el exterior hasta un nivel permisible, evitando la entrada de humedad, líquidos o gases, así como las pérdidas de contenido.

Capacidad para seguir siendo efectivo al cerrado, una vez abierto por primera vez.

Aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta velocidad, necesarias para una producción industrial rentable.

Posibilidad de ofrecer funciones adicionales, en los casos en los que se estime necesario. Por ejemplo, facilitar la salida del producto, su dosificación, administración, ofrecer resistencia a su apertura por los niños, etc.

Siempre que sea posible, el tapón debe ser decorativo y con una forma capaz de combinarse adecuadamente con el recipiente principal.<sup>2</sup>

Retomando los parámetros a controlar del proceso de llenado no estéril, en cuanto a las variables operativas se tiene la velocidad de trabajo, la regulación del sistema de dosificación y la regulación del sistema de cierre.

Estas tres variables, se regulan de acuerdo con lo estipulado en la forma de trabajar, las condiciones operativas previamente designadas. Como ya se mencionó, la operación de la maquinaria ha de manejarse fácilmente; satisfaciendo todas las normas vigentes de seguridad y cumplir con las buenas prácticas de fabricación, y se debe verificar que estos aspectos de trabajo sean seguidos adecuadamente.

La velocidad de trabajo debe ser la adecuada, para que la operación de llenado cumpla con todos los aspectos de los que ya se hizo mención en todo este apartado de llenado, teniendo en consideración que el sistema de llenado debe ser capaz de lograr descargas de una cantidad específica del producto repetidamente, sin producir salpicaduras, formación de espuma ni daños a los envases, se debe conocer el funcionamiento del equipo y considerar la formulación del producto ya que los equipos automáticos de alta velocidad pueden causar la formación de espuma excesiva; la velocidad de llenado debe estar acorde con la velocidad de taponado o cierre, ya que este último debe poseer la aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta

velocidad, necesarias para una producción industrial rentable. Cuando se inicie la operación de llenado, se debe corroborar que la velocidad a la cual se va a trabajar es la correspondiente con lo acordado previamente.

La regulación del sistema de dosificación va muy a la par con el método de llenado, ya sea por gravedad, desplazamiento volumétrico o por vacío; en el caso de que se tengan que remover componentes de dosificado como son los pistones o el tamaño de la bomba, se debe corroborar que se utilicen los correspondientes, el calibre de los inyectores en caso de que también sean removibles, y que en general como ya se mencionó; la introducción del líquido en el recipiente se efectúa mediante inyectores de diferente diámetro, en función de la cantidad que se va a envasar, el tipo de recipiente, la velocidad del proceso y ciertas características del líquido, como por ejemplo, la densidad y la viscosidad. Todas estas consideraciones ya deben estar acordadas previamente y se debe verificar que se sigan.

La regulación del sistema de cierre, tiene que ver con verificar que el material de envasado y de cierre sea el correspondiente a la orden de acondicionamiento, y que cumpla con los aspectos ya antes mencionados como es que la maquinaria de cierre funcione a la velocidad requerida de acuerdo a la velocidad de llenado, ya que debe poseer la aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta velocidad, no se debe dañar el envase ni provocar derrames, la máquina debe poseer un dispositivo que controle la presencia del envase y del elemento de cierre correspondiente, antes de proceder a su cerrado, si se utiliza material preetiquetado, debe haber un lector óptico para asegurar la identidad del envase correspondiente, estos dispositivos deben estar funcionando adecuadamente y se debe verificar que así sigan durante toda la operación de llenado.

Siguiendo con los parámetros a controlar del proceso de llenado no estéril, ahora en cuanto a las variables de control del producto, a las que ya se hizo mención; se tiene, las características organolépticas de la solución, el volumen dosificado, las características externas del producto llenado y cerrado, la hermeticidad del cierre, y finalmente la carga microbiana.

En producción en cadena, los productos se inspeccionan tomando muestras de la línea, que se examinan mientras que la línea sigue elaborando productos. Es materialmente imposible que un lote de cualquier material que entra en un laboratorio o de un producto obtenido en el mismo no tenga defectos. Para conocer el número de unidades defectuosas y poder decidir si se acepta o rechaza un lote, será preciso realizar un muestro, operación que consiste en la recolección de un determinado número de muestras de una población para obtener información extrapolable al total de la población.<sup>2, 10</sup>

Los tipos de población sobre los que preferentemente se aplica el muestreo, son los materiales que entran en el laboratorio (recipientes, tapones, materias primas, etc.), los productos en proceso y los productos terminados.

Los datos necesarios para realizar un adecuado muestreo son los siguientes:

- ✓ Tipo de muestreo a realizar.
- ✓ Tamaño de la muestra.
- ✓ Número de muestras.
- ✓ Momento en el que se toman las muestras (por ejemplo, en proceso).
- ✓ Puntos o zonas de muestreo.<sup>2</sup>

Generalmente las pruebas de las variables de control serán destructivas, y las muestras del producto empleadas para realizar dichas pruebas no pueden ser regresadas a la línea por ningún motivo y se debe tener clara la forma como se desecharán los

productos probados, varias pruebas pueden ser realizadas con una misma unidad muestreada, evitando así desperdicios innecesarios de producto. Todas las pruebas para verificar las variables de control deben realizarse siguiendo los procedimientos correspondientes, usando la instrumentación de prueba adecuada y el equipo de seguridad requerido.

Las características organolépticas de la solución se obtienen de la descripción del producto, las cuales previamente se conocen y se acordaron. Dependiendo del tipo de solución que se esté fabricando como por ejemplo un jarabe, un licor u otra diferente se tendrán ciertas características que verificar como el olor y demás características que se puedan percibir organolépticamente correspondientes con la calidad del producto, como es evidente el envase debe ser abierto para comprobar estas características y vaciado en un recipiente adecuado que permita ver al producto, se puede vaciar en una probeta graduada y hacer la inspección visual, y posteriormente se hará la verificación del volumen, aunque antes de abrir el envase se puede hacer la prueba de cerrado y ver las características externas del producto envasado y cerrado; se debe tener siempre presente que las pruebas se realizan tratando de evitar desperdicio del producto a la vez que se verifica la calidad del mismo.

El volumen dosificado típicamente se verifica por la medición del volumen del producto contenido en el envase que acaba de llenarse, vertiendo dicho contenido en una probeta graduada adecuada, cuya capacidad dependerá de la cantidad que se pretende medir y verificar, o bien se puede pesar el envase lleno y verificar el parámetro asignado. Normalmente Aseguramiento de Calidad establece la tolerancia del volumen llenado para cada producto para un determinado equipo de llenado usado en esta operación. Muchos volúmenes de tolerancia se establecen siguiendo lo indicado en las farmacopeas, no se requiere un programa estadístico de muestreo para realizar esta prueba. Debido

principalmente a que actualmente los equipos de llenado son lo suficientemente precisos y exactos para llenar los productos correspondientes y con la tolerancia establecida por las distintas farmacopeas. Generalmente, Aseguramiento de Calidad designará el volumen de tolerancia basándose en registros de historial para cada producto que se llene en su laboratorio, por lo que es importante documentar apropiadamente las condiciones de operación y la selección de los periodos que se tomarán en cuenta, evitando aquellos donde se realizaban ajustes. Para establecer la tolerancia del exceso de volumen, se considera la cantidad remanente en el envase después de ser consumido por medio de la medición del peso de llenado, y esto está considerado en los requerimientos que dan las farmacopeas.<sup>8</sup>

Las características externas del producto llenado y cerrado se realizan visualmente, y es una confirmación de que los materiales empleado para realizar el llenado estén aprobados, es decir; que el material de acondicionado ya haya pasado las pruebas de control a las que se ven sometidos, estas pruebas se realizan cuando entra este material al laboratorio, y este material al ser ocupado en la operación de llenado previamente ya fue probado, por lo que en el llenado se verifica que ese material por usarse esté aprobado, es decir; cumpla con ciertas especificaciones acordadas. Además, se debe verificar que ese material de acondicionamiento empleado en la operación de llenado y cerrado no sufrió daños y que cumple ciertamente con la descripción del producto que debe tener después de haber pasado por dichas operaciones. Diferentes defectos que puede presentar el material de acondicionamiento son los siguientes:

Para frascos y tubos de plástico o tubos de aluminio; defectos menores pueden ser manchas pequeñas en envase o tapón. Defectos mayores pueden ser un acabado irregular, color erróneo, doble texto, impresión dañada o defectuosa, paredes y tapones hundidos, abolladas o deformados, suciedad o grasa externa. Defectos críticos pueden

ser el presentar agujeros, claro llenado inferior a lo estipulado, producto derramado o con una clara cantidad mayor a lo establecido, material incorrecto, modelo incorrecto, tapones rotos o flojos, texto incorrecto o ilegible, suciedad o grasa interna.

Para frascos de vidrio; defectos menores pueden ser manchas pequeñas, paredes ligeramente inclinadas. Defectos mayores pueden ser dimensiones o capacidad fuera del límite de las especificaciones, falta de espesor, suciedad externa. Defectos críticos pueden ser fisuras o roturas.

Para etiquetas; defectos menores pueden ser letras defectuosas pero legibles, tonalidades de color diferente. Defectos mayores pueden ser colores diferentes a los del modelo, corrimiento de las tintas, manchas, rugosidades. Defectos críticos pueden ser la falta de símbolos obligatorios, impresión borrosa o ilegible, impresión desplazada de los colores o del texto, texto con errores, dimensiones incorrectas, rasgaduras y roturas.<sup>1</sup>

La hermeticidad del cierre es otra variable de control del producto que hay que verificar; para determinar la eficiencia de un cierre, es decir, la capacidad para prevenir intercambios indeseables entre el contenido y el medio exterior se hacen, estas pruebas son:

Para evaluar la entrada de humedad, se coloca un agente desecante en el interior del envase, se almacena en condiciones de elevada humedad relativa y se observa si se ha producido incremento en el peso.

Para evaluar pérdidas, se pone una cierta cantidad de líquido en el interior del envase, almacenándolo en condiciones de elevada temperatura y alta y baja humedad relativa y se detecta cualquier pérdida de líquido, a través de la reducción de peso.

Para determinar la estanqueidad, se mantiene el envase cerrado bajo el agua, se aplica vacío y se advierte si hay pérdidas o entrada de líquido. Si se añade un colorante al agua, se favorece la visualización.

Colocando líquido en el envase, invirtiéndolo y aplicando vacío. Si el cierre es deficiente, el líquido se escapará.

Comprobando el anillo de compresión producido por el cerrado en el revestimiento del tapón cuando el sistema posee un revestimiento o un componente de revestimiento. Cuando la indentación de la superficie en el lugar de la señal no es uniforme o continua, puede producirse un cierre defectuoso. Para confirmar el defecto; puede pintarse el reborde del frasco antes de aplicar el tapón a la rosca especificada; si la señal corresponde a un anillo continuo de la pintura indicadora, el cierre será incompleto.

Estas pruebas abarcan tanto las usadas para establecer que el cierre es satisfactorio durante un programa de validación como las aplicadas en el control de la producción.<sup>2, 9</sup>

Finalmente la carga microbiana debe evaluarse durante la operación de llenado para asegurar la ausencia de contaminación microbiana durante el proceso. Además se debe verificar que todo el personal involucrado porte su ropa de trabajo y equipo de seguridad limpio. Anteriormente ya se mencionó la variedad de microorganismos que pueden contaminar las preparaciones líquidas. Las pruebas se basan en identificar la presencia de estos microorganismos si es que existe. Se recomienda evaluar ciertas clases de productos para determinar recuentos de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación bacteriana; por ejemplo, los productos naturales de origen vegetal, animal, y algunos productos minerales para garantizar la ausencia de *Salmonella*, las soluciones orales para garantizar la ausencia de *E. coli*, los productos de aplicación tópica para garantizar la ausencia de *P. aeruginosa* y *S. aureus* y los productos de administración rectal, uretral o vaginal para garantizar la ausencia de levaduras y hongos (mohos). Se deben consultar las monografías específicas correspondientes en las farmacopeas.<sup>5, 6</sup>

### 3. Discusión

En el marco industrial farmacéutico, la importancia de la calidad de los productos es un compromiso de carácter cotidiano, debido no solamente por el ámbito comercial o reglas de mercado, que evidentemente su importancia radica en generar tanto productos rentables que puedan ser competitivos como un negocio que brinde buenas ganancias. Pero además, la calidad de los productos farmacéuticos no sólo busca que éstos sean consumidos por los clientes, sino brindar una completa seguridad de que cumplirán su propósito, que es el mejoramiento de la salud del consumidor.

Debido a su propósito, cualquier deficiencia que presente algún producto farmacéutico puede provocar que se agrave la salud del consumidor, si esto llega a ocurrir, el fabricante tendría que responder por su responsabilidad en tal escenario, lo cual no sólo podría dañar su prestigio y confianza ante sus clientes sino incluso dependiendo de la gravedad de la situación; también podría provocar el cierre definitivo de sus operaciones por parte de las autoridades sanitarias. Tanto la industria como el gobierno, tienen por responsabilidad el proteger la salud de la sociedad, tomando como referencia los productos elaborados, los cuales inciden directamente en la salud de la población consumidora.

Esta responsabilidad; puntualmente, la tienen los profesionales involucrados en la elaboración de los productos farmacéuticos, ya sea que ejerzan sus actividades en la industria o por parte del gobierno.

Aquellos profesionales que participan en el ramo industrial, que es donde se generan los productos farmacéuticos. En su conjunto, deben asegurar la calidad de los productos y mantenerla hasta que llegue al consumidor final.

Dentro del laboratorio farmacéutico, será la cooperación de todo el personal lo que logre productos de calidad. Así es, siguiendo el concepto de garantía de la calidad, y a su

vez inmerso en el mismo, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Todas las fases de los procesos farmacéuticos deben monitorearse, es decir; verificar que los parámetros o especificaciones de calidad se comprueben y cumplan. Como se hace en una de esas fases dentro de un proceso de fabricación farmacéutica; y que es el monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles.

La operación de llenado de líquidos tiene como objetivo situar al líquido en el envase final. Hay que considerar primeramente las premisas de calidad como ya se han venido mencionando, antes de realizar dicha operación se debe tener un plan bien definido, y esto es para asegurar la calidad del producto.

Teniendo presente conceptos como Garantía de Calidad, y Buenas Prácticas de Fabricación, debe entenderse que la correcta realización del trabajo será consecuencia de la ayuda de todos los involucrados.

Después de entender que es un trabajo de equipo, sigue conocer qué involucra dicho trabajo. Antes de llegar a la operación de llenado, lógicamente ya se tendrá preparado el producto a envasar. Antes de planear como se va a envasar dicho producto, es necesario conocer ciertas características de ese mismo producto.

Las soluciones o disoluciones son un tipo de forma farmacéutica, que se clasifican dentro de un grupo más amplio, que se diferencia de otros, y que son las formas farmacéuticas líquidas, las cuales también incluyen a las suspensiones por ejemplo, es conveniente hacer la diferenciación unas de otras formas debido a que sus características particulares serán las que dicten la forma en que se procesen. A su vez, las formas líquidas también se diferencian de las formas sólidas.

Las particulares características de las disoluciones resaltan en la definición dada, y por tanto se entiende que las soluciones son homogéneas y transparentes, la o las sustancias disueltas se encuentran entonces en dispersión molecular o iónica. Sus propiedades físicas son iguales en todos sus puntos y constituyen una única fase. Cuando se esté realizando la monitorización del llenado, el conocer la descripción es conocer al menos las características visibles del producto, es decir, qué aspecto debe tener y mantener determinada solución. Además, dentro de las soluciones hay clasificaciones para poder diferenciar unas de otras, clasificarlas por su uso, o bien; por su vía de administración puede ser más práctico para el consumidor final, aunque puede haber otras clasificaciones aparte de de esa.

Las formas no estériles, no presentan una característica única y específica de elevado valor crítico, sino que tienen atributos de calidad variados y características distintas según el tipo de producto, distinto a como sucede con los productos estériles y que deben cumplir precisamente con la condición de esterilidad. La ausencia de esta condición, implica entonces la utilización casi general del uso de conservadores en la formulación de los productos no estériles.

En general, la relativamente menor importancia de atributos de calidad críticos en las formas no estériles con relación a las estériles y la dificultad de identificar una sola fase crítica y estandarizar funcionamientos, siempre en términos relativos, explican la ausencia de normas específicas para la ejecución de la validación de estos procesos.

Sin embargo, tratándose de productos estériles o no estériles, una práctica de fabricación idónea es un compromiso con la calidad del producto, es decir; con la seguridad y satisfacción del consumidor.

Antes de llegar a la operación de llenado, se tuvo que preparar la solución; la cual debe cumplir con las características designadas, las cuales tienen una fuerte influencia para el correcto proceso de llenado.

Las condiciones higiénicas y de limpieza deben estar presentes a lo largo de todo el proceso de fabricación, lo que lleva a considerar que para la fabricación; los equipos empleados deben ser de capacidad apropiada, no reactivos, de materiales sanitarios, diseñados y construidos para facilitar su limpieza, que es el conjunto de actividades cuyo objetivo es eliminar los residuos de los materiales empleados en la fabricación de medicamentos a fin de prevenir la contaminación cruzada entre producto y producto. Si no se cumple con lo anterior a lo largo de la fabricación entonces el proceso de llenado no tendría lugar.

El requisito previo para el acondicionamiento primario no estéril es principalmente la limpieza. La cual es comúnmente realizada inmediatamente antes de las operaciones de llenado.

Para controlar consistentemente la calidad del producto, se combinan dos actividades: controlando los elementos que producen el proceso (control de proceso) y la verificación del producto cuando sale del proceso (control del producto). Se requiere que los procesos se lleven a cabo bajo condiciones controladas. El seguimiento del producto y del proceso es fundamental para establecer y eliminar la cusa raíz de la no conformidad de producto y, por consiguiente, debería ser obligatorio en vista de los requerimientos de acción correctiva.

La inspección y prueba son métodos para verificar que el producto obedece a los requerimientos especificados. La monitorización de procesos puede realizarse mediante la observación de sensores instalados en el proceso de producción, los cuales miden los parámetros fundamentales del proceso; una mayor automatización en el control de los

procesos es lo que se pretende en el futuro cercano. O se pueden tomar muestras del producto y realizar las medidas prescritas. En ambos casos, las medidas deberían registrarse para el subsiguiente análisis, y también deberían registrarse las decisiones para continuar con el proceso o para detenerlo, junto con las razones de tales decisiones.

Siendo el llenado una operación de acondicionamiento y no una de fabricación propiamente dicho. Los envases empleados para el llenado son fundamentales. La correcta selección del envase es muy importante, ya que el envase será lo que le dé el estado de acondicionado al producto. Si no es efectúa correctamente el acondicionamiento; en referencia a la correcta selección del envase y variables operativas, de poco sirve el haber ejecutado perfectamente el resto de las operaciones de fabricación, ya que no se podrá comercializar el producto.

Teniendo en consideración lo anterior, es como se puede realizar entonces el proceso de llenado de soluciones no estériles; el cual se puede monitorear verificando las variables operativas; y las variables de control del producto. De esta forma, durante este proceso se podrá asegurar que los productos fabricados tendrán una calidad consistente.

#### **4. Conclusiones**

La descripción de los aspectos generales más importantes para llevar a cabo un adecuado monitoreo del proceso de llenado de soluciones no estériles que se presenta en este trabajo; es una guía útil para poner en práctica en la planta farmacéutica.

Antes de comenzar el proceso de llenado no estéril de líquidos es necesario conocer aspectos relacionados con las características del producto a envasar, así como tener en cuenta la correcta fabricación previa, debido a que el uso de determinadas materias primas, equipos, instalaciones, áreas, materiales de acondicionamiento y capacitación del personal inciden directamente en la calidad del producto; antes, durante y después del proceso de llenado.

El requisito previo para el acondicionamiento primario no estéril es principalmente la limpieza, cuyo objetivo es eliminar los residuos a fin de prevenir la contaminación cruzada entre producto y producto; una práctica de fabricación idónea es un compromiso con la calidad del producto, es decir; con la seguridad y satisfacción del consumidor.

El monitoreo durante el proceso de llenado de soluciones no estériles; verificando las variables operativas; y las variables de control del producto, asegurará que los productos fabricados tengan una calidad consistente.

## 5. Bibliografía

- 1) NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 22 de diciembre de 2008.
- 2) Vila Jato, José Luis  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA.  
Vol. II: Formas Farmacéuticas  
Editorial Síntesis, S.A.  
Madrid (2001)
- 3) Thompson, E. Judith y Lawrence, W. Davidow.  
PRÁCTICA CONTEMPORÁNEA DE LA FARMACIA  
2da. Edición  
McGraw Hill  
Ciudad de México (2006)
- 4) Där, Alfred  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA  
Editorial Acribia  
Zaragoza, España (1981)
- 5) Gennaro, Alfonso R.  
REMINGTON FARMACIA  
20ª edición, Tomo 1  
Editorial Médica Panamericana  
Buenos Aires (2003)
- 6) Swarbrick, J. y Boylan J. C.  
ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY  
Vol. 2, 4 y 9  
Marcel Dekker, Inc.  
New York (1991)
- 7) Lachman, H. A., Lieberman, H. A. y Kaning, J. L.  
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY  
2nd edition  
LEA & Febiger  
Philadelphia (1976)
- 8) Agalloco, J. y Carleton F. J.  
VALIDATION OF PHARMACEUTICAL PROCESS  
3rd edition  
Informa Healthcare USA, Inc.  
New York (2008)

- 9) Aulton, M. E.  
FARMACIA LA CIENCIA DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS  
2da edición  
Elsevier España, S.A.  
Madrid (2004)
- 10) Hoyle, D.  
ISO 9000: MANUAL DE SISTEMAS DE CALIDAD  
3ra edición  
Editorial Paraninfo  
Madrid (1996)
- 11) Kenneth, R. M., Steven L. N., Garnet E. P. "Advances in pharmaceutical materials and processing". Pharmaceutical Science & Technology Today. 1/6/235-245 (1998)
- 12) Hauptmann, P., Lucklum, R. "Ultrasonic sensors for process monitoring and analysis: state-of-the-art and trends". Sensors and Actuators A. 67/32-48 (1998)