



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

VALIDACIÓN DEL PROCESO BLOW/FILL/SEAL (BFS)

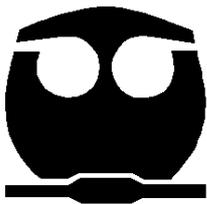
TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

EFREN MACARIO VASQUEZ PACHECO



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: FRANCISCO GARCIA OLIVARES

SECRETARIO: CARLOS HUESCA RODRIGUEZ

1er. SUPLENTE: RICARDO MEZA PEREZ

2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR: QFB CARLOS HUESCA RODRIGUEZ _____

SUTENTANTE: EFREN MACARIO VASQUEZ PACHECO _____

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada quiero agradecer a la UNAM por abrirme las puertas y darme la oportunidad de estudiar en esta gran institución donde adquirí conocimientos que jamás olvidare.

Agradezco a mi madre Dra. Aurea Leticia Pacheco Skidmore, a mis abuelos Dr. Macario Pacheco Gaytán † y Josefina Skidmore de Pacheco por brindarme su gran apoyo incondicional, cariño y conocimientos que siempre tendré presentes en mi memoria. A ellos que me dieron todo lo bueno y los quiero mucho.

A mi hermana María José Vásquez Pacheco por ser una persona tan valiosa y querida para mí.

A Mónica Pacheco Skidmore por ser la tía que siempre me trata como un hijo.

A toda mi familia por el soporte que fueron para mí, en especial a la familia Pacheco Peral con quienes compartí grandes momentos durante este trayecto, Carlos y Rodrigo son grandes primos que estimo bastante. Así también al Dr. Carlos que siempre es un apoyo para nosotros.

A la familia Sainz Pacheco por compartir conmigo cualquier ocasión que fuera para celebrar, momentos especiales y difíciles.

A la familia Gonzales Pacheco por apoyarme en los momentos difíciles y alegres.

A Itzel Alcerreca Corte por soportar mis momentos desesperación con su gran cariño.

A mis profesores que siempre estuvieron presentes para escuchar y enseñarme conocimientos útiles para la vida laboral.

Al QFB Carlos Huesca por su paciencia y su tiempo durante este trabajo.

Al M. en I. Ivan Franco por recibir mi proyecto de servicio social y por el gran apoyo que aún me brinda.

A la Dra. Perla Castañeda por escuchar y apoyarme durante la carrera.

Y a todos los amigos que fui adquiriendo durante este largo camino, con quienes compartí grande momentos, alegrías y clases, Diego Alatorre, Adriana, Yeco, Gallegos, el Don, Botello, Roberto, Rodrigo, Niza, Yara, Carlos, Hazael, Ivan, Neto, Mao, Juan, Tony, Yosafat, Magic, Petalun's, Augusto, Rocío, Ricardo, Oscar, Edith, Daniela, Yukari, Richard, Renecito, la banda del árbol, de la jardinera, César, Jeni, Cristian, Toña, Vero, Cyntia, Paris y a todos aquellos que omití pero que saben que siempre están presentes.

Gracias !!!!!

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del problema.....	1
Objetivo general.....	1
Objetivos particulares.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
VALIDACIÓN.....	18
CALIFICACIÓN DE DISEÑO.....	19
CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.....	28
CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.....	33
CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.....	47
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Debido al rápido crecimiento de la tecnología de Soplado/Llenado/Sellado (en inglés Blow/Fill/Seal), nos referiremos en este trabajo con las siglas BFS la cual constituye una variante de los procesos de llenado aséptico, ha carecido de estándares y especificaciones armonizadas en las diferentes compañías que la utilizan hasta hoy para la producción de inyectables.

La Asociación Internacional Farmacéutica de Fabricantes por BFS, (BFSIOA, por sus siglas en inglés) mediante intercambio de ideas y experiencias entre sus miembros se formularon estándares de operación a través de publicaciones tanto de esta tecnología como de otras áreas. Actualmente, las publicaciones hechas por la BFSIOA en la tecnología BFS están bajo revisión periódica y actualizaciones sistemáticas.¹

Por lo antes mencionado, es necesario llevar a cabo una investigación en la bibliografía reciente e investigaciones relacionadas con esta tecnología para la propuesta de mejoras en la validación del proceso, y para así definir parámetros en las diferentes presentaciones de los productos fabricados.

Objetivo general

Proponer una guía general para la validación del proceso aséptico BFS, según el estado actual de la tecnología, en la producción de ampollitas de plástico de pequeño volumen para su aplicación parenteral, la cual se pueda implementar en la industria farmacéutica.

Objetivos particulares

- Desarrollar un protocolo propuesto demostrar que el proceso aséptico BFS es estable, capaz y robusto para la producción de ampollitas de plástico de pequeño volumen para su aplicación parenteral.

- Demostrar mediante la validación que la producción de ampollitas de plástico de pequeño volumen para su aplicación parenteral por medio de BFS cumpla con la normatividad y regulaciones vigentes.

MARCO TEÓRICO

En la producción de medicamentos, durante sus inicios, se han suscitado algunas irregularidades en la calidad de sus productos repercutiendo en la salud general de los usuarios, provocando incidentes que generaban una calidad de vida muy baja, si lograban sobrevivir.

Existen diferentes sucesos ya documentados de algunas empresas farmacéuticas que fueron partícipes en estos problemas.

Por el gran impacto que tienen los medicamentos sobre la salud de los pacientes o clientes, gradualmente se han ido identificando a nivel internacional la mejor manera de fabricar medicamentos. Los lineamientos documentados a seguir para estandarizar la producción de medicamentos, actualmente son conocidos como Buenas Prácticas de Fabricación (o BPF), y la mayor parte de los países las han convertido en reglamentos de carácter obligatorio, de modo tal que para poder exportar o vender productos a otro país es necesario cumplir con su normatividad establecida vigente. Así también se han llegado a certificar empresas por agencias internacionales que dan prestigio y veracidad a los procesos utilizados para obtener medicamentos de calidad.

Para obtener procesos robustos, capaces y estables es necesario tener conocimiento detallado de las operaciones que se llevan a cabo en estos.

Conocer el proceso es una parte fundamental para tener control adecuado sobre el mismo, en especial cuando se trata de procesos para productos farmacéuticos, ya que un mínimo error puede causar daños irreparables tanto a una persona como a miles de ellas en tan solo unas horas.

Durante un proceso de manufactura de productos farmacéuticos, se llevan a cabo pruebas sobre cada una de las diferentes etapas, las cuales son necesarias para

visualizar el comportamiento del mismo y así tomar acciones inmediatas que se requieran para mantenerlo y mejorarlo. Gracias a las pruebas que se llevan a cabo durante este, nos podemos dar cuenta que para tenerlo bajo control hay que conocerlo a fondo, y necesitamos hacer que este sea robusto, capaz y estable. Para lograr esto es necesario realizar pruebas y retarlo, tanto para cada una de sus partes individuales, como para el conjunto de estas a través de una correcta planeación y su correspondiente protocolización.

Todo lo tratado en el párrafo anterior es parte de las Buenas Prácticas de Fabricación cuyo cumplimiento es indispensable para los procesos farmacéuticos.

Las buenas prácticas de fabricación nos aseguran que se mantenga la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad de un producto farmacéutico para cumplir con los requisitos del cliente o con la calidad del producto.²

Dentro de estas acciones a realizar, se encuentra en primer término la validación.

La calidad, en términos generales, es cumplir con los requisitos de los clientes. En el caso de los medicamentos, estos requisitos son convertidos en especificaciones establecidas por una entidad regulatoria o, en aquellos casos de los productos nuevos sobre los cuales no hay una clara reglamentación, por el mismo fabricante con el consenso de la autoridad regulatoria. Esto se extrapola a pruebas realizadas tanto al producto semiterminado como al producto terminado, también a los insumos utilizados durante el proceso que se reciben en el lugar de fabricación. Las especificaciones así establecidas son los parámetros técnicos que traducen los requerimientos que el cliente necesita del producto, es por eso que es tan importante su cumplimiento.

Para las diferentes formas farmacéuticas se establecen parámetros específicos, característicos de cada uno.

Los productos estériles tienen propiedades únicas, tales como la esterilidad, ser libres de pirógenos, libres de partículas. ²

Las tecnologías comúnmente empleadas por la industria farmacéutica para la obtención de esterilidad en productos parenterales se mencionan a continuación ²

FUENTE	METODO
Calor	1.- Calor Húmedo (Vapor). Autoclave 2.- Calor Seco. Horno o Túnel
Gas	1.- Óxido de Etileno 2.- Peróxido de hidrógeno en fase de vapor 4.-Dióxido de cloro
Radiación	1. Gamma 2. Beta 3. Ultravioleta 4. Microondas
Filtración	1.Membranas esterilizantes

Tabla 1. Diferentes métodos de esterilización ²

Es importante tomar en cuenta los métodos de esterilización pues son parte esencial durante la producción de parenterales que tiene como principal característica conferir esterilidad.

Los principios básicos para el aseguramiento de la calidad tienen como meta la producción de artículos que son aptos para el uso previsto. Estos principios pueden enunciarse como sigue: ³

- 1.- La seguridad y efectividad deben ser diseñadas para ser parte del producto.
- 2.- La calidad no puede ser inspeccionada o evaluada en el producto final.
- 3.- Cada paso del proceso de fabricación debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto final contenga las especificaciones de diseño. ³

La validación es elemento clave en asegurarse que estas metas de aseguramiento de calidad se conozcan y se cumplan. ³

La validación es un proceso definido, que en combinación con los métodos de producción y las técnicas de control de calidad, da por resultado asegurar que un

sistema se está desempeñando según lo previsto y que, por consiguiente, su producto cumple con especificaciones predeterminadas.⁴

La definición de validación de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, la cual es de carácter obligatorio, menciona los requerimientos mínimos que deben de seguirse para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación dentro del país, citando la misma a continuación:

“Validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas”⁵

La validación es necesaria para cumplir con las regulaciones establecidas, pero no sólo tiene esa finalidad reglamentaria que se considera secundaria, sino también contiene ventajas que actúan directamente sobre el proceso confiriéndole calidad.

Algunos de los beneficios que se pueden obtener a través de la validación son el reducir rechazos y re trabajos, reducir costos de producción, incrementar las utilidades, disminuir quejas sobre fallas relacionadas con el producto, reducir pruebas al proceso y al producto terminado, mejorar la rapidez y exactitud en investigaciones para esclarecer las desviaciones del proceso, mayor rapidez y confianza en la instalación de nuevos equipos, preparar al personal capacitado en el proceso y facilitar el mantenimiento de los equipos.⁴

Para poder llevar a cabo la validación de un proceso es necesario conocer los componentes que ésta posee.

El proceso de Validación se compone de pasos generales que se mencionan a continuación en cuatro fases fundamentales como actividades a realizar:⁴

Diseño y Construcción

Establecer una base para un diseño detallado y así prosperarlo para establecer los aspectos técnicos, de capacidad, y seguridad del proyecto. También se deberá proporcionar los documentos necesarios de diseño para evaluar y, subsecuentemente, planear la compilación de requerimientos regulatorios y ambientales de un proyecto con autoridades relevantes.

Proporcionar una buena estimación de costos y así permitir la aprobación del proyecto.

Fase 1: Calificación de Diseño

Confirma que el diseño conoce los requerimientos del usuario, con referencia particular a esos requerimientos que impactan sobre los atributos de calidad del producto y controles de proceso que impactan sobre parámetros críticos.

La calificación de diseño no es un requerimiento regulatorio para la FDA, aunque en la ICH Q7 y el anexo 15 de las BPF europeas mencionan que se debe llevar a cabo esta fase para cumplir con los objetivos mencionados anteriormente.⁴

Por el impacto que tiene esta fase sobre la calidad del producto es importante realizarla durante la validación.

Fase 2: Calificación de Instalación

Proporcionar la verificación documentada que todos los aspectos clave del diseño, durante la construcción y/o la instalación se apegan a la intención del diseño aprobado, y que todas las recomendaciones del fabricante han sido debidamente consideradas.

Fase 3: Calificación de Operación

Proveer certificación documentada que todos los sistemas y subsistemas funcionen según lo previsto en todos los parámetros operativos determinados con anterioridad.

Fase 4: Calificación de Desempeño

Proveer verificación documentada que el proceso, de manera integral, funciona y hace lo que tiene que hacer según lo previsto.

A continuación se muestra una línea en el tiempo obtenida en la bibliografía (ver figura 1) para ilustrar las cuatro fases mencionadas en el párrafo anterior, mostrando así su posición durante el proceso de la validación y algunas de las actividades que se deben realizar en cada una de las fases para obtener la calificación adecuada.

De acuerdo con la ilustración, las cuatro fases con sus actividades correspondientes deben de realizarse en un orden secuencial en el tiempo, pues las fases son dependientes entre sí, no es posible realizar o adelantar una actividad en el tiempo si aún no se ha concretado la anterior.

Se hace mención de sólo tres fases que complementan la validación, pues en la calificación de diseño hay ocasiones en que se lleva a cabo durante su construcción la cual no es realizada por la misma empresa, generalmente.

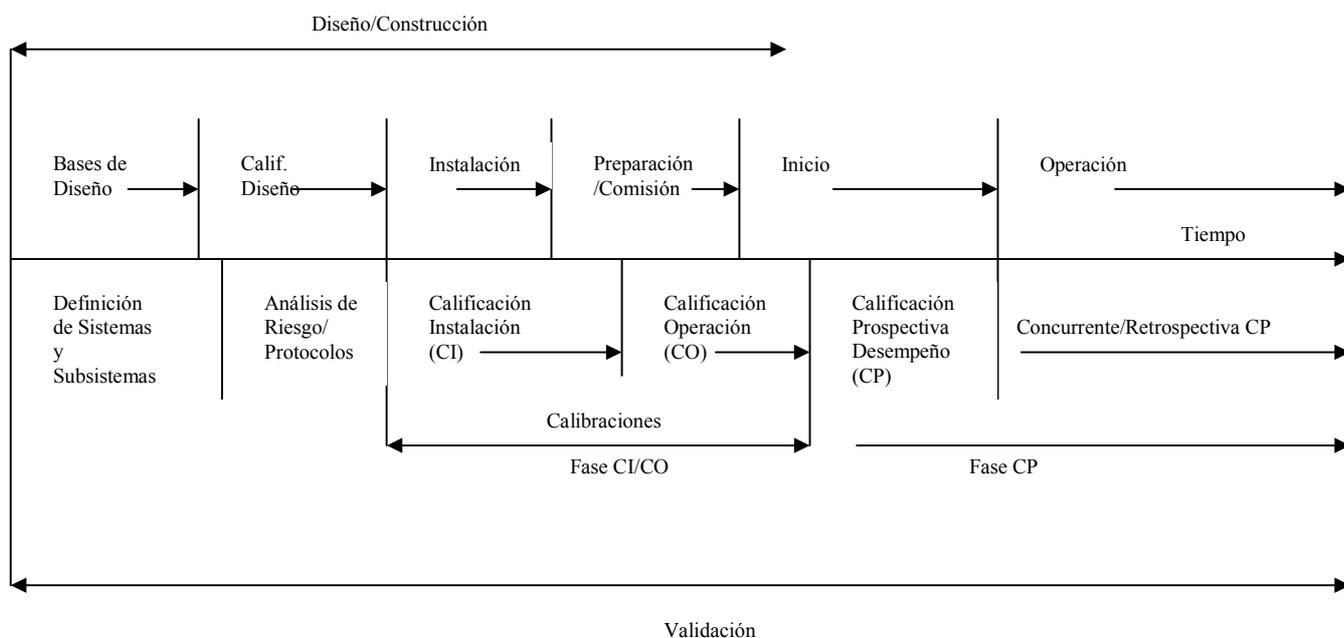


Figura 1: Flujo de la validación. ⁴

Después de conocer las partes que integran la validación, es recomendable esclarecer las clasificaciones que existen de la misma, pues son aplicables para los diferentes tipos de recolección de datos.

El ejercicio de la Validación ha sido clasificado en la bibliografía de la siguiente forma:

- Prospectiva
- Concurrente
- Retrospectiva.

A continuación se describe cada una de estas: ^{2,6}

La validación prospectiva es llevada a cabo antes de la distribución de cualquier producto nuevo, o producto hecho bajo revisión del proceso de fabricación, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.

Un requisito importante es que, al menos tres lotes consecutivos deben producirse con resultados satisfactorios antes de que el proceso pueda ser considerado validado y el producto sea liberado para su venta. ⁶

En la Validación concurrente se realiza la recolección de resultados hasta completarla y contar con al menos tres lotes consecutivos con resultados satisfactorios para así liberar los lotes.

La FDA también menciona la liberación concurrente, que no es lo mismo que la validación concurrente. En ésta pueden liberarse lotes individualmente mientras se continúa la recolección de resultados hasta completar la validación de al menos tres lotes consecutivos con resultados satisfactorios.

La FDA espera que la liberación concurrente no sea utilizada comúnmente. Puede ser utilizada en procesos que no se utilicen frecuentemente por la limitada demanda del producto, procesos con bajo volumen de producción por lote, y procesos de fabricación de medicamentos necesarios para aliviar una escasez en el mercado que debe ser coordinado con la agencia correspondiente. ⁶

La validación retrospectiva aplica para el proceso de un producto que se encuentra distribuido en el mercado, basado en la recolección de pruebas documentadas así como de información obtenida durante la producción.⁴

Aunque se sigue utilizando el término de Validación Retrospectiva y así también el ejercicio de la misma, se considera un término obsoleto e inadecuado para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación desde un enfoque objetivo.

Se considera de esta manera ya que se lleva a cabo una recolección de información para demostrar que el proceso está controlado, generalmente la recolección de información debe ser de 5 años anteriores, pero en realidad la definición de validación se refiere no solo al recolectar información de pruebas de rutina, sino a la realización de un plan maestro, calificación y pruebas que serán documentadas durante el proceso de validación. Además una validación se basa en una planeación y redacción de procedimientos realizados por un comité o especialistas, para que se lleve a cabo. Durante la recolección de información se puede llegar a tener una cantidad excesiva de datos, resultados etc. los cuáles no podrán ser revisados adecuadamente por la cantidad o puede tomar demasiado tiempo. Otro aspecto importante es que no es posible asegurar que los controles necesarios durante el proceso se llevaron a cabo en tiempo y de manera correcta cuando este no estuvo validado en su momento.

Así como se mencionó la clasificación de la validación también es importante conocer los documentos con los que se deben de contar para llevarla a cabo.

Plan Maestro de Validación^{3,4}

Para poder llevar a cabo la validación de un proceso, es fundamental empezar con la creación de un documento que cuente con toda la información necesaria para realizar la actividad adecuadamente.

Es el documento que establece un plan de validación sombrilla para que el proyecto entero se resuma en la filosofía del fabricante y se enfoque en la adecuación del rendimiento. Éste provee información sobre el programa de trabajo

en la validación del fabricante, incluyendo las intenciones del fabricante y los métodos a utilizar para establecer la adecuación del rendimiento de los equipos, sistemas, controles y procesos a ser validados.

El plan maestro de validación es un documento aprobado que proporciona los detalles y escalas de tiempo para las actividades de validación a realizar, incluyendo las responsabilidades relacionadas con el plan. Debe ser breve, conciso y claro. Este no deberá repetir información documentada en otros registros, pero debe contener referencias a documentos existentes como políticas, procedimientos normalizados de operación, protocolos de validación y reportes. El formato de la documentación a utilizar durante la validación se ilustra en el plan maestro de validación.² El incluir los formatos tiene como función el estandarizar la documentación a utilizar para una organización adecuada y para que la información sea más fácil de interpretar.

En el párrafo anterior se mencionan protocolos de validación, los cuales tienen una gran importancia para realizar la validación.

Los protocolos de validación son requerimientos que describen objetivos, metodologías y criterios de aceptación para la calificación de instalación, operación y desempeño de un proceso específico.

Con frecuencia en el protocolo se incorporan descripciones de pruebas o secciones donde puedan registrarse los datos que se van obteniendo durante la actividad. En este sentido, el protocolo una vez ejecutado se puede utilizar como base para realizar un reporte donde vengan descritos los resultados y conclusiones de las pruebas realizadas. Es importante que contenga a detalle las actividades a realizar durante la validación como información adicional que sea necesaria.⁴

En algunas ocasiones se utiliza como base el protocolo de fabricación para realizar el protocolo de validación, exceptuando los nuevos procesos donde no se cuenta aún con un procedimiento.

Un reporte de validación es un documento escrito que hace referencia al protocolo de validación, resumiendo los resultados obtenidos, describe cualquier variación observada y realiza las conclusiones necesarias, incluyendo las recomendaciones hechas por personas externas a la compañía que hagan referencia a cambios para corregir las deficiencias o implementar mejoras al desarrollo de la calificación y validación. ⁴

Durante la validación del proceso se obtienen resultados que deben ser interpretados por medio de herramientas adecuadas.

El Control Estadístico de Proceso (CEP) comprende varias herramientas matemáticas (Histograma, Gráficas y cuadros de Control, Diagrama Causa-Efecto, Diagrama de Pareto, Estratificación, etc.) usadas para monitorear el proceso de fabricación y mantenerlo dentro límites de especificación, así como el producto final.

El CEP no es utilizado correctamente en procesos de fabricación en la industria, por eso es importante tomar en cuenta durante la planeación de la validación las herramientas a utilizar ya que deben ser las mismas que se utilicen durante la fabricación de rutina, y el personal involucrado con el proceso debe aprender el cómo utilizar las herramientas para entender el mismo. Se puede ver la relación directa entre el CEP y la validación del proceso, ya que el CEP representa las herramientas a usar, mientras la validación representa el procedimiento con el cual se van a utilizar estas herramientas. ⁴

La caracterización del proceso representa los métodos usados para determinar las operaciones unitarias críticas o pasos del proceso y sus variables, que usualmente afectan la calidad y consistencia de las salidas del proceso o atributos del producto. ⁴

Pre-requisitos para Validación ³

Para llevar a cabo la validación del proceso es necesario contar con lo necesario en tiempo oportuno, para no interrumpir el flujo de la validación y no obtener un resultado inesperado.

Durante el desarrollo de la validación se deben de tener sistemas, documentación y métodos preparados para cumplir con lo requerido.

A continuación se mencionan ciertos aspectos que se deben de considerar en cada etapa del ciclo de validación, con tiempo de anticipación, para obtener un flujo adecuado de trabajo, refiriéndonos a éstos como pre-requisitos para la Validación. La documentación debe ser consistente con las actividades que se están realizando y es parte fundamental.

En la figura 2 se puede mostrar el ciclo que se lleva a cabo durante la validación de un proceso, de manera muy general y enfocándose en partes fundamentales que la componen.

En primera instancia se tiene que realizar el Plan Maestro de validación que ya se describió en párrafos anteriores.

A continuación se realiza un análisis de riesgo muy general sobre el proceso, esto es mediante una evaluación muy sencilla tomando consideraciones del proceso, se recomienda un Análisis de Efecto del Modo de Falla y su Criticidad¹⁶, el cuál prevé una evaluación de los modos de falla potencial en los procesos, y su posible efecto en los resultados y/o rendimiento del producto.

En el flujo se encuentra la calificación de diseño, en donde los requerimientos del usuario son una base esencial para llevar a cabo un diseño adecuado o más específico. Después sigue la calificación de instalación que consiste en verificar que se hayan instalado todos los elementos del proceso de acuerdo a especificaciones del diseño y fabricante, que se hayan establecido programas de mantenimiento y el siguiente paso es la calibración de los instrumentos de

medición que integran a los equipos, que se utilizan durante el proceso y que estén involucrados tanto directamente como indirectamente. En este paso se deben de tener métodos y documentos descritos que contengan registros veraces demostrando una calibración correcta. Esta consideración es muy importante pues alguna falla en la calibración de los instrumentos de medición puede poner en riesgo la validación de un proceso o la calificación de un equipo provocando re trabajos o resultados fuera de especificación.

Después se continúa con la calificación de operación donde se evalúa el proceso como tal, obteniendo como resultado exitoso que todos los componentes del proceso operen de manera adecuada y consistente, para la obtención de un producto deseado que cumpla con especificaciones predeterminadas realizadas al inicio de la validación.

En la calificación de desempeño se demuestra que el proceso se comporta de manera consistente en condiciones de rutina y en condiciones estresantes mediante el establecimiento de controles de proceso para la evaluación del mismo.

Validación de Métodos Analíticos.

Los métodos analíticos son los medios para evaluar los resultados del proceso sobre los materiales y productos, estos métodos también deben de estar validados. Para la validación de estos métodos es necesario conocer el producto que se va a analizar y contar con la información requerida para la creación de procedimientos detallados y específicos.

Validación de los Métodos de Limpieza y/o Desinfección

Evidencia documental de que los procedimientos de limpieza empleados dentro de las instalaciones controlan de manera consistente el “acarreo” potencial de un producto, agentes de limpieza y/o material extraño en un producto subsecuente a un nivel por debajo de un valor predeterminado

La validación de limpieza y de proceso están directamente relacionados con la validación de métodos analíticos, pues como se menciona que son los medios por el cual se van a evaluar los resultados no solo del proceso, sino también de la limpieza de los equipos y áreas utilizados en el proceso.

Es importante contar con procedimientos claros en cuanto a la limpieza del equipo se refiere, aunque no tenga un alto potencial a contaminarse por no tener contacto con el personal.

Validación de Sistemas Computarizados

Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deberán establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad, integridad, y cuando aplique, confidencialidad de los registros electrónicos, y para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas.¹⁷

El reporte de validación se describió con anterioridad en este texto.

Sistema de Control de Cambios

El control de cambios nos proporciona un esquema formalizado en el control del proceso que evalúa cambios en documentación, materiales y equipo, el cuál debe ser registrado y documentado cuando se realice. La etapa de la revalidación se trata más adelante en este documento ya que se requieren tomar más consideraciones.

Es necesario tener un sistema adecuado para así mantener el estado validado del proceso aunque sufra cambios durante el proceso o que puedan llegar a ocurrir.

Es importante tener en orden y a la mano la documentación del proceso como tal, como por ejemplo los registros de lotes, procedimientos, métodos de pruebas, planes de muestreo y procesos (software) que definen la operación de los equipos para alcanzar los resultados deseados, esto con fines auditables.

Otra consideración importante en cuanto a documentación de equipos se refiere son las especificaciones, planos, listas de chequeo y otros datos que apoyan el equipo físico (hardware) utilizado por el proceso, pues si son necesarios consultar para el rastreo de registros que sean útiles para complementar alguna investigación.

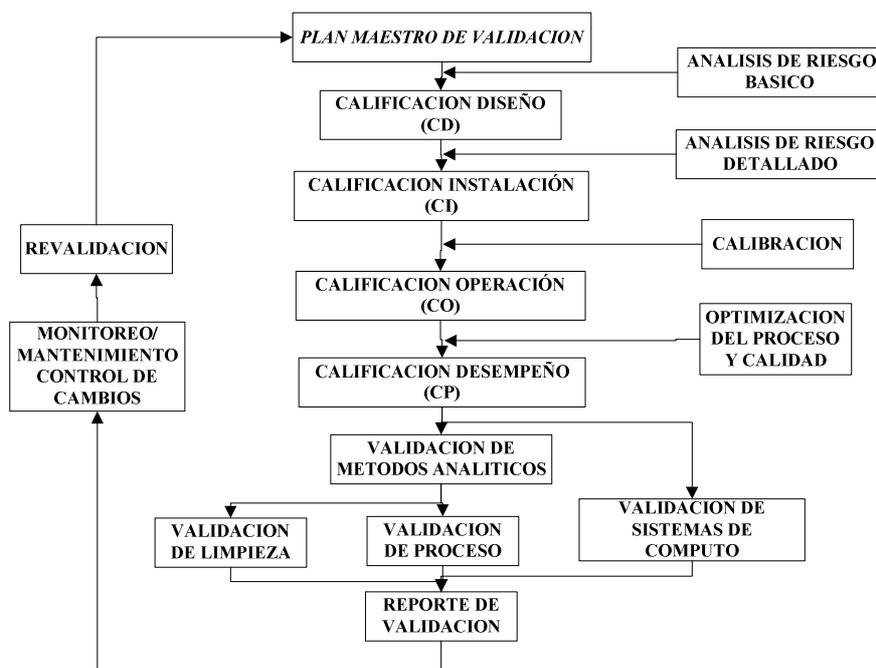


Figura 2. Diagrama del ciclo de la Validación³

Este ciclo de Validación es generalmente el más recomendado por la bibliografía, y es aplicable para diferentes procesos farmacéuticos incluyendo la producción de productos estériles.

Se mencionó la validación como un requerimiento regulatorio cuyos fines son asegurar la calidad de los procesos; y un proceso que necesita el cumplimiento de especificaciones exigentes es la producción de productos estériles.

Una de los principales propósitos de la Validación en la fabricación de productos estériles es el de contar con la evidencia científica documentada de que el proceso se comporta de manera estable, capaz y robusta; así también hay objetivos más específicos que se deben cumplir para éste proceso.

Tres principios están implicados en la validación del proceso para productos estériles:

- 1.- Constituir esterilidad en el producto
- 2.- Demostrar un nivel máximo de probabilidad de que los métodos de esterilización y procesos que han establecido esterilidad en todas las unidades de producto en el lote.
- 3.- Para proporcionar mayor seguridad y apoyo de los resultados del producto terminado en pruebas de esterilidad. ²

Mejora continua

Como última fase del ciclo de la validación se tiene la mejora continua, ésta se debe llevar a cabo a través de resultados obtenidos de estudios y evaluaciones que puedan interpretarse fácilmente para conocer los puntos de oportunidad. Como se menciona anteriormente, se pueden utilizar un conjunto de herramientas estadísticas que sirven para evaluar el proceso y tenerlo dentro de especificaciones, así pues otra función de este conjunto es el encontrar alguna parte del proceso que se pueda mejorar u optimizar.

A través de análisis y estudios realizados por medio de herramientas estadísticas en cada una de las partes que complementan el proceso, como en el proceso en sí, se puede obtener recomendaciones aplicables que puedan mejorarlo.

La optimización paramétrica se basa esencialmente en la evaluación de cada una de las partes del proceso que tengan un impacto directo, como indirecto, en el proceso, para su mejora independiente y que estas partes en conjunto funcionen adecuadamente con un mejor rendimiento en el proceso.

Los pasos involucrados en la optimización paramétrica de sistemas farmacéuticos están descritos por Schwartz. La optimización de técnicas consiste de las operaciones esenciales a continuación: ⁴

- 1.- Selección de variables (independientes y dependientes) a ser evaluadas.
- 2.- Selección de un adecuado diseño experimental
- 3.- Realización de una serie de experimentos diseñados estadísticamente.
- 4.- Medición de las respuestas (variables dependientes)
- 5.- Desarrollo de un vaticinador, ecuación polinomial basada en un análisis estadístico de la generación de datos experimentales.
- 6.- Desarrollo de una serie de requerimientos optimizados para una formula basada en análisis matemático y gráfico de resultados generados.

Datos históricos

La tecnología BFS, originalmente fue desarrollada en Europa en los años treinta e introducida a Estados Unidos en los años sesentas, fue emergiendo rápidamente como método aceptable para acondicionamiento aséptico de líquidos farmacéuticos y productos para la salud. El método provee flexibilidad en el diseño del empaque, producción en gran capacidad, bajos costos en operación y un buen nivel del aseguramiento de la esterilidad del producto.¹⁰

Durante estos años tempranos, el crecimiento dramático de la tecnología BFS careció mundialmente de armonización y estándares del proceso. Es por eso que cada empresa que contaba con esta tecnología fue creando sus propios estándares y procedimientos de operación. Como resultado, esta tecnología innovadora se desarrollo de manera aislada con la interpretación única de cada usuario.

En 1989, se estableció la Asociación Farmacéutica Internacional de Operadores de BFS, la cual fue constituida por representantes de diferentes compañías farmacéuticas involucradas activamente en la producción de insumos por tecnología BFS.¹¹

A través de esta asociación internacional, se han llevado a cabo actividades con las cuales se plantea llegar a una armonización y estandarización de los procesos

por BFS. Un logro de estas actividades fue la creación de una guía para el proceso mencionado. ¹¹

Una de las desventajas de la guía hecha por la asociación internacional es la disponibilidad de la misma ya que, si no se es miembro o no se cuenta con los recursos suficientes no es posible la consulta; y cuando una empresa cuenta por primera vez con esta tecnología, lo más adecuado es tener suficiente información al respecto para llevar a cabo las actividades adecuadas, y tener los requerimientos necesarios para obtener productos de calidad. ¹¹

La validación de procesos asépticos utilizando avanzadas técnicas como la tecnología BFS, continúa siendo un área de interés para la industria farmacéutica y autoridades regulatorias. ⁸

Está claro que al ser una tecnología utilizada para la fabricación de inyectables debe de cumplir con la normatividad vigente.

Esta tecnología no solo es utilizada para la fabricación de inyectables, también es útil para la fabricación de otras formas farmacéuticas. (ver figura 3)

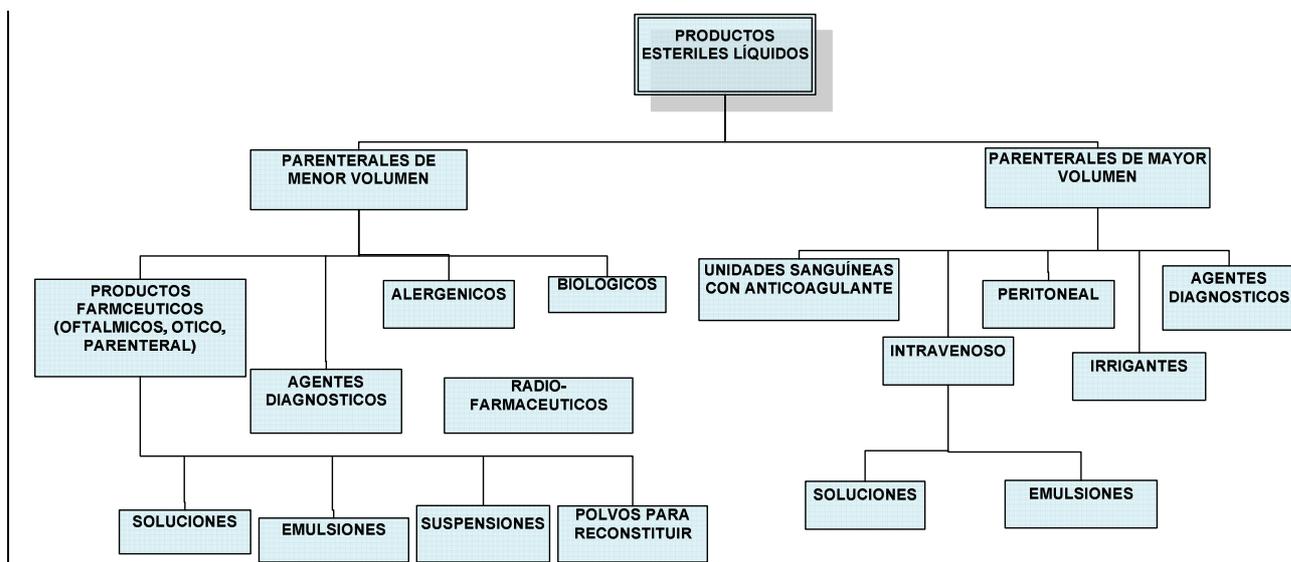


Figura 3. Presentaciones aplicadas para productos por BFS ⁸

VALIDACIÓN

CALIFICACION DE DISEÑO

Para el diseño de un proceso es necesario tomar consideraciones tanto del producto deseado como del proceso, en esta sección se tomaran en cuenta las consideraciones más relevantes a considerar para el proceso de BFS. Cuando el proceso es conocido se reducen las consideraciones a tomar y disminuye el trabajo, pues ya existen registros en la literatura que se pueden utilizar para este fin.

Para realizar una buena validación es necesario conocer el proceso a fondo con sus características particulares y así identificar los pasos críticos a tomar en cuenta.

Descripción del proceso.

En la figura 4 se ilustra el proceso de BFS de manera general, describiendose a continuación.

- 1.- Se lleva a cabo la extrusión de los gránulos de polímero para la formación de la preforma, tubo caliente de plástico moldeable, en la bibliografía también le llaman parison.
- 2.- A continuación, se le da forma mediante un molde metálico, la parte superior es tomada por dos mitades de una mordaza y se introduce la aguja llenadora dentro del contenedor de plástico ya formado.
- 3.- Continúa con el llenado del contenedor primario.
- 4.- Se lleva a cabo el retiro de la aguja llenadora y se realiza el sellado del contenedor primario en la parte superior por medio de la mordaza.
- 5.- Se separa el molde metálico del contenedor ya sellado y se libera el producto terminado.

Durante todas las etapas de este proceso deben mantenerse las condiciones asépticas necesarias para la obtención de un producto en calidad de inyectable.



Figura 4. Pasos generales en proceso de BFS¹⁴

Es un proceso automatizado que mantiene durante todo el tiempo sus condiciones asépticas sin interrupciones. Por lo tanto se debe profundizar más en cada etapa del proceso para exponer los aspectos críticos que se crean considerables para el mejor desempeño del proceso.

Extrusión

Los gránulos del polímero son introducidos en la máquina de BFS a través de una tolva, estos gránulos son calentados para hacer moldeable y viscoso el plástico, una corriente de aire filtrado es forzada a través de la cabeza bajo una presión para formar una bolsa caliente, moldeable y hueca llamada preforma.¹

Esta preforma es extrudida a una temperatura de 160-165 °C a una presión de 350 Bar aproximadamente.⁸

La parte superior de la preforma es colocada entre las dos mitades de la mordaza y el cuerpo queda atrapado en el molde que le da forma al contenedor primario, donde sigue el segundo paso más crítico y esencial de cualquier producto farmacéutico inyectable, el llenado y sellado.¹

Llenado y sellado.

El área de llenado está localizada bajo aire estéril Clase A (ISO 5) el cual entrega volúmenes de aire estéril sobre el molde y parte formada del vial en un flujo unidireccional. Esto para prevenir cualquier contaminación durante este proceso.¹

El producto es depositado en un tanque con solución buffer, ajustado de acuerdo a la solución, el cual a su vez está conectado al tanque de almacenamiento donde el producto esterilizado es almacenado.

La aguja dosificadora es insertada adentro de la cabeza abierta del molde y se inyecta una dosis medida (1-5 mL) adentro del cuerpo del vial, considerándose este rango de dosis pues se está hablando de ampolletas de pequeño volumen, forzando a salir una equivalente de aire al volumen dosificado, de adentro del vial hacia afuera del mismo.⁸ La aguja dosificadora es retirada y la cabeza del vial es sellada.

Las dos mitades de la mordaza son abiertas para permitir que mediante acción mecánica del equipo se remueva el vial sellado.

.

El proceso involucra la inflación de la preforma de plástico con aire comprimido para formar el empaque primario. Cada ciclo tiene una duración aproximadamente entre 10-25 segundos, dependiendo del diseño y volumen de llenado.

El aseguramiento de esterilidad es provisto por tres etapas de filtración durante el proceso:

El aire utilizado para el inflado de la preforma es esterilizado por un filtro de membrana hidrofóbica de 0.2 micrómetros.

La zona de llenado es protegida por un encierro llamado "air shower". Este es alimentado por volúmenes de aire estéril que también es tratado por una membrana con las mismas características que en el inflado de la preforma.

El producto semiterminado o la solución con la que se llena el vial pasa por una membrana hidrofóbica de 0.2 micrómetros.

Las ventajas que este proceso puede ofrecer son que el personal no se encuentra presente en el área de llenado durante el proceso, eliminando la principal fuente de contaminación microbiana en un proceso aséptico durante la operación. Los contenedores son llenados inmediatamente antes de ser sellados, el llenado es bajo condiciones controladas, minimizando el tiempo de exposición para cualquier unidad de producto individual, eliminación de la limpieza del envase primario ya que es formado in situ.¹

Las altas temperaturas de la extrusión del polímero, 160-170°C, elimina los microorganismos y reduce los niveles de endotoxinas para así cumplir con especificaciones.⁸

Los costos tanto de transporte, almacenamiento e inventario son menores.

Las ventajas mencionadas anteriormente le proporcionan un bajo riesgo de contaminación al producto.

Una parte importante y fundamental dentro de la calificación de diseño es el producto, este punto es en particular de acuerdo a lo que cada empresa desee ver reflejado, ya que puede ser un nuevo producto o un producto con diseño predeterminado por otra compañía y que solamente se tiene que ajustar a las exigencias de la empresa. En el texto se habla de pequeño volumen, por lo tanto es de suma importancia determinar el volumen que se va a utilizar.

La forma del vial es otro punto el cual se tiene que revisar, pues dependiendo de esto y del volumen se pueden tomar decisiones adecuadas para escoger el equipo a utilizar y los materiales que mas convengan para los parámetros antes mencionados.

Obviamente si se trata de un producto nuevo se necesita gran cantidad de información recolectada e investigada para conocer las exigencias y requerimientos del usuario.

Los requerimientos del usuario son parte esencial en la validación de un proceso, y se deben establecer a través de un comité especializado con áreas de trabajo

que estén en contacto directo con los equipos y el proceso. Es importante realizarlos pues se tienen que establecer los parámetros esenciales de acuerdo a las exigencias del cliente.

Esto para evitar gastos a largo plazo, problemas continuos, rediseño en el área o modificaciones al proceso como tal.

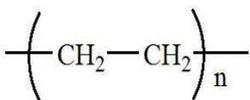
Uno de los principales temas a discutir durante el diseño para la fabricación de inyectables por tecnología BFS es el polímero con el cual se va a trabajar para la formación del contenedor primario.

El polímero recomendado en el uso de la extrusión son las poliolefinas, ejemplos son el polietileno y polipropileno. Estos permiten un proceso económico y satisfacen requerimientos regulatorios según la FDA (Food And Drug Administration). Además forman contenedores con claridad suficiente para la inspección visual para verificar la ausencia de impurezas.⁸



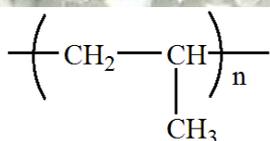
Polietileno:

Es muy resistente a las bajas temperaturas y a la tensión, compresión y tracción. Material muy rígido que tiene un coeficiente de fricción bajo. Es un material de baja densidad. No es tóxico, es semipermeable y se utiliza principalmente en el sector de la alimentación. Es un plástico con una gran resistencia al desgaste, a la abrasión, al impacto y soporta temperaturas muy bajas.



Polipropileno:

Es un polímero termoplástico comercial, semicristalino, blanco, semiopaco, y que actualmente se elabora en una amplia variedad de calidades y modificaciones. Un plástico termoconformado o técnico que básicamente se utiliza para la construcción de piezas que necesitan resistencia química, peso ligero y fricción suave.



Es un material muy rígido y duro, que tiene una excelente resistencia al impacto, a los productos líquidos corrosivos y a la dieléctrica. El Polipropileno tiene una mayor rigidez, dureza y estabilidad que el polietileno, pero este es más resistente a la cortadora.

Un producto termoestable llenado en contenedores de polipropileno en el proceso BFS pueden soportar la temperatura 121°C en la auto clave, pero los contenedores de polietileno no soportan temperaturas mayores a 110°C. Algunos países europeos han tomado medidas especiales para este tipo de materiales y su esterilización terminal, por ejemplo, los ciclos de esterilización usados para contenedores de plástico suelen utilizar bajas temperaturas y mayores tiempos en el ciclo de esterilización.⁸

Solo se hace mención de esta recomendación técnica para aquellos contenedores de plástico cuyos procesos requieran esterilización terminal.

Generalmente los empaques utilizados para BFS son plásticos semipermeables. Cuando son almacenados en condiciones de baja humedad presentan pérdida de vapor y por consecuencia incrementa la concentración de los activos. Por lo tanto hay que tener consideraciones importantes para este tipo de empaque. Lo que se recomienda es que la pérdida de agua debe ser medida durante su periodo de caducidad y monitoreada por medio de estudios de estabilidad. Hay estudios donde se pierde 5 % de agua a los tres meses bajo condiciones aceleradas, considerándose un gran cambio. Aunque en empaques menores de 1 mL o dosis única también se pierde un 5 % de agua, este es permitido si se justifica.

La justificación puede basarse en estudios de estabilidad y en los resultados de pruebas químicas y físicas.⁸

Análisis de Riesgo

Es una gestión que nos ayuda a identificar y controlar problemas durante el desarrollo y fabricación que tengan impacto sobre la calidad del producto. Una

buena gestión de análisis de riesgo puede ayudar a la toma de decisiones adecuadas, basadas en información, para mantener la calidad del proceso.

Para realizar un análisis de riesgo se debe de tener toda la información requerida tanto del proceso como de los equipos a utilizar. Antes y durante la etapa de diseño se recomienda realizar un análisis de riesgo detallado. Se realiza antes del diseño mediante los requerimientos del usuario, ya que estos serán nuestros parámetros a utilizar en un análisis de riesgo.

Se recomienda pensar estos parámetros en su peor escenario para que de esta manera se evalúe el impacto, frecuencia y si hay forma de detectar a tiempo durante el proceso.

Después del diseño se evalúan los criterios establecidos en el análisis de riesgo para mejorar el proceso.

Como se menciona anteriormente, una herramienta útil para llevar a cabo un buen análisis de riesgo es el Análisis del Efecto del Modo de Falla, recomendado para realizar un análisis completo sin un método complejo, este prevé las causas posibles que puedan afectar al proceso.

El análisis de riesgo se vuelve más simple para este proceso ya que se determinó que la posibilidad de contaminación ha disminuido porque es un proceso automatizado que evita la manipulación e intervenciones de operadores que son la principal fuente de contaminación, y el tiempo de exposición del producto con el ambiente es mínimo.

Es importante realizar una clasificación adecuada de las intervenciones que pudieran suceder durante el proceso, para conocer el impacto que puedan tener sobre este.

Dentro de las intervenciones, se tiene la siguiente clasificación:

Intervención crítica:

Un evento u ocurrencia que tiene una gran probabilidad de comprometer la esterilidad o integridad del producto o proceso.

Intervención mayor:

Un evento u ocurrencia que puede impactar en la calidad del producto, y si no se atiende, puede comprometer la esterilidad o integridad del producto o proceso.

Intervención menor:

Un evento u ocurrencia que, por si mismo, tiene o no un impacto mínimo en la calidad del producto, pero es una desviación del procedimiento de operación estandarizado establecido.

Todas las intervenciones deben ser cuidadosamente controladas, monitoreadas y registradas.

Las intervenciones que puedan o vayan a ocurrir durante el proceso deben de ser clasificadas antes del inicio de la validación para que durante el proceso se simulen las intervenciones que comúnmente se realizan o necesitan durante el proceso.

A través de la toma de muestra y análisis del producto semiterminado durante una intervención se puede demostrar que no causó ninguna alteración en la calidad del proceso, y una toma de muestra al semiterminado posterior a las intervenciones se puede demostrar que esa intervención no causó ninguna alteración en la calidad del producto. Si se obtiene una tendencia diferente a causa de una intervención, es necesaria una investigación minuciosa durante la irregularidad y conocer si se restablecieron las condiciones pre establecidas para el proceso.

Un aspecto importante que se debe considerar es el tipo de intervención que se lleva a cabo para concientizar las decisiones que se deben tomar.

Si son intervenciones menores es posible que no sea necesario llevar a cabo una toma de muestra ni análisis del producto semiterminado, pues el impacto puede ser mínimo o nulo, generalmente este tipo de intervenciones se presentan en una

etapa del proceso donde hay poca probabilidad de contaminación, un ejemplo es el etiquetado del empaque.

Si son intervenciones mayores o críticas es necesario realizar la toma de muestra y el análisis correspondiente al producto semiterminado que estuvo expuesto durante la intervención así como posterior a la misma, la decisión a tomar estará basado en los resultados que se obtengan no sólo del muestreo durante la intervención sino también del producto terminado, por lo tanto no se detendrá la producción hasta la espera de los resultados porque el producto semiterminado que estuvo expuesto puede ser el contaminado y no aplica para todo el lote. Es necesario realizar una investigación exhaustiva para demostrar con información documentada que la calidad del producto se encuentra inalterada.

Generalmente este tipo de intervenciones se presentan en etapas del proceso donde el producto se encuentra expuesto a la contaminación, por ejemplo, el llenado.

En el proceso de BFS se tiene la ventaja que la mayoría de las intervenciones que pudiesen ocurrir son menores pues una de las principales ventajas de este proceso es la mínima intervención del personal operativo, esto por la naturaleza del proceso y equipos utilizados, siendo un proceso automatizado puede ser monitoreado y controlado por medio de programas computacionales.

Es de gran importancia el tener un análisis de riesgo al inicio de la validación del proceso, así como también realizar este análisis de riesgo al finalizar la validación en base a lo que se documentó durante el mismo.

El Análisis de árbol de fallo es una herramienta que asume la falla de la funcionalidad de un proceso. Evalúa las deficiencias de cada parte del sistema, aunque se pueden combinar con múltiples causas de falla en la identificación de las cadenas causantes de la misma. Los resultados están representados gráficamente en la forma de un árbol, en cada nivel del árbol las combinaciones de falla se describen con operadores lógicos. Este análisis se basa en la comprensión de los involucrados en el proceso para identificar los factores causales de una falla

en el mismo. Es una herramienta recomendada pues es fácil de utilizar y se consideran combinaciones de fallas y no solo a una sola causa.

Se debe de tener un conocimiento de lo sucedido durante el proceso para llevar a cabo un análisis funcional y que pueda aportar un valor adicional al proceso.

Cuando la calificación de Diseño se llevo a cabo satisfactoriamente, haya sido en el lugar de fabricación o fuera de este, se debe continuar con el paso siguiente en la Validación del proceso.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

En esta etapa de la validación se debe de tener cuidado para la instalación del equipo de BFS y sus áreas comunes con otros equipos, para que estos no interfieran entre sí. También el área de fabricación debe adecuarse y ser específica para esta tecnología pues debe tener los servicios suficientes que el proceso requiera.

El área donde se requiera instalar el equipo depende de las dimensiones del mismo, ya que hay diferentes fabricantes que tienen equipos con características únicas y fueron diseñados para procesos específicos.

Este planteamiento se debe realizar de acuerdo con los requerimientos del usuario pues es ahí donde se determinan las especificaciones del equipo de acuerdo a lo que la producción requiera, por lo tanto se toman decisiones en cuanto al diseño del área donde se instalara o las adecuaciones que se deben llevar a cabo para acondicionarla de acuerdo a la instalación del equipo.

A continuación se describen características necesarias en un área para un equipo de BFS, que puede contener un equipo ASEP-TECH® (Weiler Engineering, Elgin, IL) Model 624 ó 640. Se toma como referencia este modelo porque se tiene la información disponible. Es importante tomar en cuenta las especificaciones comunes que apliquen para los diferentes equipos.

El área total en donde se encuentran distribuidas las demás áreas, incluyendo la de llenado, es de un tamaño de 19.8 m por 34.4 m. Para el cuarto de llenado se recomiendan las siguientes dimensiones, 6.1 m para el ancho, 7.3 m de longitud y

3.4 m de altura. Las paredes y el techo deben ser de doble piel modular con los paneles sándwich espuma en sistemas de bloqueo excéntrico.¹²

El piso deberá estar cubierto con vinilo homogéneo con costuras de soldadura para proporcionar una superficie continua. Los sistemas cerrados presionan los paneles y las juntas de neopreno intercalado para así formar un sellado hermético. Se equipa con ocho ventanas de doble cristal para cuartos limpios y seis luces en el techo contenidas a prueba de fugas.¹²

La instalación de un equipo BFS se logra a través de la remoción de paneles sellados desmontables que constituyen parte de las paredes adyacentes al área de empaque y almacenaje.¹²

El cuarto se debe confirmar a prueba de fugas a través de una prueba integral, involucrando la liberación de acetato de isoamilo (aceite de plátano) siguiéndose por el examen olfatorio afuera del cuarto en todas las uniones.¹²

Por desgracia la prueba es cualitativa y no se puede cuantificar de manera exacta. Aunque se podría contar con un gas que pueda ser visible o disponer de algún instrumento de medición adecuado.

El acceso al equipo situado en el cuarto de llenado se logra a través de una esclusa con cambio de aire localizada en el corredor de muestreo.¹²

Se proveen los servicios necesarios para el equipo de operación. Estos servicios son los siguientes:

- Energía eléctrica
- Vapor saturado
- Vacío
- Aire comprimido
- Enfriamiento de agua
- Suministro de polímero granulado y una línea para entregar el medio líquido filtrado, todo sellado en el piso y paredes del cuarto.¹²

Sistema de muestreo de aire

Se debe de instalar un adecuado sistema de muestreo del aire para obtener un monitoreo apropiado. Se recomienda el siguiente sistema pues se ha demostrado que es efectivo para el proceso.¹²

El muestreo del aire que circula en el cuarto donde se encuentra el equipo sirve para estimar la concentración de los microorganismos viables dispersos. Estos muestreos son realizados a partir de cada uno de los 10 puertos localizados en las paredes exteriores del cuarto, a una altura de 1 metro del piso. El puerto comprende un tubo de acero inoxidable (3/8 in de diámetro interno) sellado dentro de la pared del cuarto. Al final del tubo, localizado en el corredor de muestreo, es ajustada una conexión de acero inoxidable Swagelok® de 3/8 in para permitir la adición y remoción de un filtro soporte de policarbonato cuyo diámetro es 50 mm.

12, 13

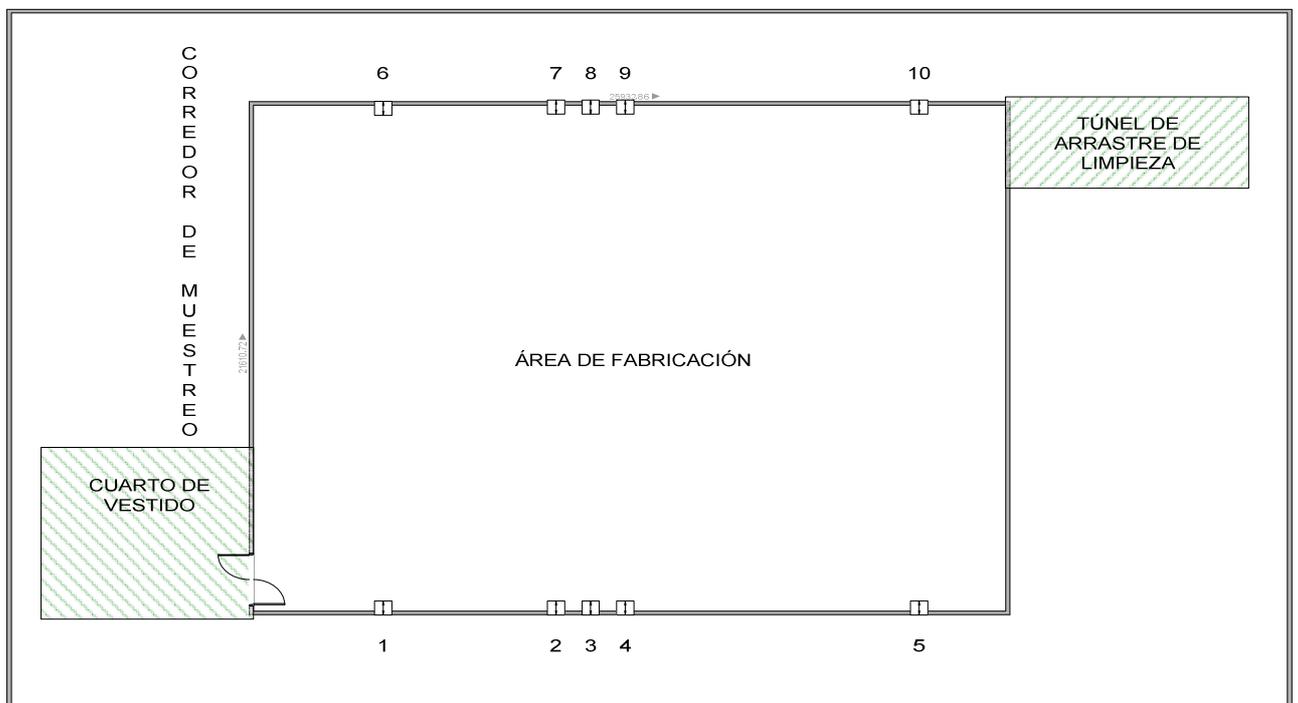


Figura 5. Esquema de puertos para muestreo de aire

Debido a que es un proceso donde se producen medicamentos inyectables, el área en donde se debe de encontrar el equipo debe ser Clase A de acuerdo a

FDA, que corresponden a Clase 5 en ISO. Con un entorno clase D, correspondiente a Clase 8 en ISO. ¹

A continuación se muestra la tabla 1 donde se muestran las clasificaciones de las áreas y sus parámetros que se requieren cumplir.

ZONA BFS	ISO	EUA	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ partículas/m ³	MICROBIOLÓGICO	
				Niveles de Acción Aire activo (ufc/m ³)	Conf. Placas Niveles de Acción (diám. 90mm; ufc/4 horas)
Zona crítica Llenado	5	A	3,520	1 recomendable 0	1 recomendable 0
Cuarto llenado	8	D	3,520,000	100	50

Tabla 1. Especificaciones para área de inyectables¹

A continuación se muestra un esquema del equipo y las clasificaciones de sus áreas. Los equipos de BFS normalmente utilizan Clean-In-Place (CIP) y Sterilize-In-Place (SIP). ¹

Es una ventaja del equipo el contar con CIP pues minimiza el trabajo de desensamblar y ensamblar el equipo.

Pero aún así se debe de contar con la limpieza de los demás componentes del proceso, como es el caso del tanque Buffer donde está contenida la solución a dosificar dentro de los viales. Los procedimientos de limpieza y desinfección están dentro de los prerrequisitos en la validación de limpieza, para la elaboración de éstos se debe de tomar en cuenta las características del tanque que se va a utilizar, así como la capacidad, tipo de material, instalación, soluciones con las que estará en contacto y otras que sean importantes a considerar. Así pues se decide el tipo de limpieza, tipo de muestreo y análisis a realizar, pero es importante mencionar que es un prerrequisito, por lo tanto ya se debe de contar con ese tipo de información.

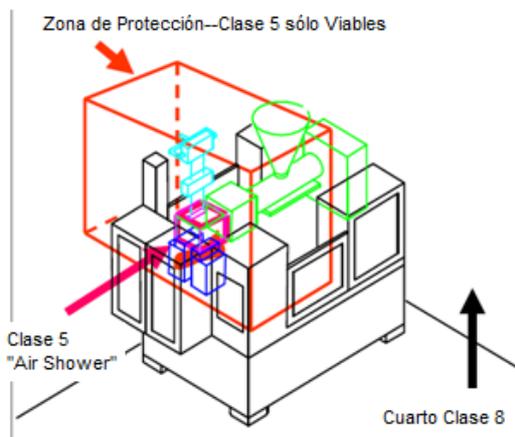


Figura 6. Diagrama del equipo BFS¹

Acceso al área de BFS

Ahora que se ha hablado de las condiciones dentro de las áreas y su importancia, es necesario considerar un aspecto importante para el acceso de los mimos, la vestimenta.

Es importante considerar el acceso adecuado que se debe realizar en esta clase de condiciones críticas para no propiciar una alteración que ponga en riesgo las condiciones del área. Se ha insistido que no hay intervenciones de operadores durante este proceso, pero si se tiene que realizar una intervención necesaria, es obligatorio tener un procedimiento enfocado en el acceso de personal a los cuartos donde se encuentra el equipo.

A continuación se extrae de la NOM-059-SSA1-2006 la vestimenta y equipo necesarios para el acceso a las diferentes áreas que constituyen el proceso de BFS. Generalmente se toma en cuenta la regulación del país donde se lleve cabo la fabricación para considerar los requerimientos mínimos necesarios en la fabricación, en este caso es el acceso al área de BFS.

Clase	Ejemplos de procesos	Vestimenta
A	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal ³ Pruebas de esterilidad Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre bocas, cubre zapatos, guantes y goggles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	Igual que en áreas A.
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.

Tabla 2. Vestimenta necesaria para producción de inyectables⁵

Después que se lleva a cabo la calificación de instalación y se tomaron las consideraciones pertinentes, es necesario continuar con el flujo de trabajo en la validación, Calificación de Operación y Calificación de Desempeño.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

En esta etapa de la validación se van a diseñar pruebas que son necesarias para demostrar que cada parte que conforma el proceso cuenta con la operación adecuada, dentro de especificaciones, para la producción de productos inyectables.

Una de las principales actividades de esta calificación es el de verificar que los parámetros se encuentran dentro de especificaciones tanto antes como durante la operación.

También es importante que los procedimientos de trabajo describan con precisión la operación del equipo.

Es necesario contar con los certificados de análisis del proveedor de materias primas a utilizar, para asegurar la calidad del proceso, estos pueden ser del polímero, agua para inyectable, filtros tanto para llenado como para de aire.

Se recomienda realizar la prueba de niebla a los filtros HEPA (Absorción de partículas de alta eficiencia, por sus siglas en inglés) que se encuentran en el área aséptica, primero se realiza una inspección física el filtro para corroborar la integridad del mismo, a continuación se pasa a través del filtro un aerosol compuesto por Microesferas de Látex Poliestireno y se miden por medio de un contador de partículas para prueba de integridad de filtros, el contador debe estar calibrado. La especificación para este conteo se encuentra en la tabla 1 antes mencionada.

Una prueba que se suele realizar para la operación correcta es el de comprobar que todas la alarmas del equipo y de las áreas funcionen correctamente, esto va a depender del equipo con el que se cuenta. La actividad para demostrar esta operación es provocando un error o un ajuste incorrecto en el equipo o área para que se active la alarma designada y verificar que la respuesta de los mismos se lleva a cabo.

Se han presentado nuevos aspectos en cuanto a la tecnología de BFS se refiere en su validación, esto es mediante la implementación de técnicas para retar el proceso de extrusión. Como se ha mencionado antes en este texto, el proceso de extrusión se lleva a cabo en altas temperaturas, 160-165°C, a las que se expone el polímero de baja densidad para llevar a cabo la preforma, con esto garantiza un

alto grado de ausencia microbiana y pirogénica pues no presentan unidades contaminadas.

Se recomienda que cuando se adquiera un equipo nuevo de BFS se debe de realizar un reto al proceso de extrusión que se encuentre dentro del rango de temperatura antes mencionado.

Es posible que el proveedor ya haya realizado dicha prueba, pero aún así se debe de contar con evidencia documentada en el lugar de fabricación con los resultados convincentes de que se cuenta con una formación de empaque primario sin presencia de microorganismos.

Prueba para endotoxina en polímero ⁹

Se obtiene una endotoxina derivada de *E. coli* 055:B5, disponible comercialmente, para poder llevar a cabo la prueba. Esta endotoxina es utilizada comúnmente en la industria farmacéutica para la validación del proceso de esterilización por calor seco. Las especificaciones de la USP para el control estándar de endotoxina debe exhibir una potencia no menos de 2 EU (Unidades de Endotoxina, por sus siglas en inglés) ng-1, y no más de 50 EU ng-1, esta especificación es apropiada para los estudios de despirogenación.

Para caracterizar la resistencia al calor seco de la endotoxina suministrada, se utilizan tubos de vidrio con paredes delgadas y se inoculan individualmente con endotoxina a 10^4 EU por tubo, cada tubo se calienta a 200 °C por tiempos específicos hasta 480 minutos. Lo siguiente, después de la exposición consecutiva al calor, es la recuperación con el reactivo acuoso Lisado de Amebocitos Limulus (LAL) (certificando $<10^{-3}$ EU cm⁻³) usándose el método turbidimétrico de cinética LAL.

La resistencia al calor seco de la endotoxina a 200 °C se representa a través de una curva bifásica del logaritmo de la endotoxina recuperada contra el tiempo de exposición; dicho comportamiento es típico para reducir la endotoxina recuperada

consecuentemente a la exposición de calor. Esta prueba de endotoxina exhibe una reducción de 3 logaritmos en los tiempos de 90 a 100 minutos de exposición a 200°C, tiempos típicos de secado para lipopolisacáridos derivados de *E. coli* tratado bajo condiciones similares.

En la caracterización de endotoxina es necesaria para asegurar el comportamiento consistente de las pruebas de endotoxina a realizar.

Una de las pruebas utilizadas para cuantificar endotoxinas utiliza el lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus*, existen dos métodos para esta determinación:

- Formación de un gel
- Fotométrico: Turbidimétrico cinético o de punto final, basado en el desarrollo de turbidez después de la ruptura de un sustrato endógeno.
Cormogénico cinético o punto final, basado en el desarrollo de color después de la ruptura del complejo sintético péptido cromógeno.

Usualmente se utilizan ensayos LAL de endotoxinas que se encuentran en el mercado. Un ejemplo es el sistema LAL-5000E Serie 2, estos sistemas están certificados para determinar concentraciones de endotoxina a un mínimo de 10^{-3} EU cm⁻³.

El método de ensayo debe de validarse de acuerdo con los lineamientos de FDA como una prueba de endotoxina de producto final para medicamentos parenterales humanos y animales, productos biológicos y dispositivos médicos, y pruebas de endotoxinas bacteriológicas USP.

Prueba para espora en polímero ⁹

Endoesporas de *Bacillus atrophaeus* (ATCC 9372), anteriormente clasificados como *Bacillus subtilis* var. *Níger* (ATCC 9372), son seleccionados para la prueba de esporas; estas existen como células discretas que producen colonias cuantificables y poseen un alta resistencia a la inactivación por calor seco. La USP

y EP recomiendan que esta cepa particular de *Bacillus atrophaeus* se utilice para la preparación de indicadores biológicos en la esterilización por calor seco.

Las suspensiones de esporas preparadas son caracterizadas rutinariamente para la resistencia al calor seco a través de la determinación del valor D a 160 °C para esporas secadas en superficies de vidrio boro silicato. Esta caracterización se lleva a cabo para asegurar el comportamiento consistente de las pruebas de espora en una superficie con calentamiento estandarizado.

Desarrollo de las pruebas de endotoxina y esporas ⁹.

Preparación del polímero

En este paso se toman tres lotes de polímero cada uno entre 10 y 30 kg, son contaminados con endotoxina conocida a niveles significativos entre 1.60×10^2 a 1.15×10^4 , se diseminan en los granulados por medio de una solución en aerosol. Para designar el nivel de prueba de endotoxina se toman 5 muestras de 1 g cada una de los gránulos, la endotoxina depositada en los gránulos es recuperada mediante la inmersión de éstos en una solución con 10 cm³ de reactivo LAL en agua, por duplicado, de esta manera se determina el contenido de EU por cm³ del agua, y por lo tanto EU por gramo de polímero. Esto mediante la prueba cinética LAL

El equipo de BFS se fija de acuerdo a Procedimientos Normalizados de Operación usados para la validación y procesos de rutina. Las superficies de contacto con el producto deben limpiarse en el lugar con agua para inyectables (WFI, por sus siglas en inglés) y luego son esterilizados por exposición a vapor saturado.

Para retar al proceso en el contenido de esporas en polímero durante la extrusión, un volumen mínimo de llenado se fija de acuerdo al tamaño del vial a ser procesado con caldo soya triptona que ha demostrado ser capaz de sostener el crecimiento de la prueba de esporas, empleado como medio de llenado. Previo al llenado, el líquido de llenado se pasa a través de un filtro hidrofílico esterilizado

localizado arriba de las boquillas de llenado; se lleva a cabo la prueba de integridad del filtro antes del llenado y después del uso.

La extrusora se fija y se mantiene en una velocidad rotacional y a temperatura que rutinariamente puede usarse para la configuración de llenado particular y el granulado polimérico. La extrusora establecida y puntos fijados de temperatura son asociados con un cierto tipo de polímero y de diseño de contenedor que no pueden ser alterados significativamente para no impactar negativamente la formación de viales.

Después se lleva a cabo la incubación de acuerdo al protocolo que tiene que ser el mismo a utilizar en el procedimiento de rutina.

Para retos de endotoxinas en polímeros, la fijación y procedimientos de proceso son similares a los usados en la prueba de esporas para polímeros, excepto el medio de llenado, donde se utiliza agua para inyectable; un vial de tamaño 5.5 cm³ es usado con un volumen de llenado nominal de 5 cm³. Para evaluar el nivel de endotoxina recuperada en medio de llenado WFI, entre 5 y 10 viales son seleccionados de toda la producción, que comienza después del periodo de proceso inicial de 10 minutos, que permite al polímero con endotoxina entrar completamente al barril de la extrusora. La recuperación de endotoxina en WFI se alcanza a través de la aplicación previamente descrita con tratamientos sucesivos de sonicación y agitación, el nivel de endotoxina en WFI es probada empelando el método LAL turbidimétrico cinético.

En la extrusión se deben monitorear las temperaturas y presiones utilizadas antes, durante y al final, esto puede realizarse mediante la utilización de equipos calificados o instrumentos calibrados; generalmente en este equipo por ser automatizado tiene un display donde se puede verificar que dichos parámetros están dentro de especificaciones.

Los sistemas Clean in Place y Sterilize in Place (CIP/SIP) hacen más seguro que el sistema aséptico sea estéril antes de la producción. El sistema de detección de

fugas (100% en proceso) es instalado a menudo con un flujo adecuado para que le sea posible el excluir unidades con fuga.⁸

Un parámetro importante dentro de la extrusión es el espesor de la preforma, este se puede medir mediante diferentes maneras, dependiendo de la comodidad del fabricante. Una manera es a través del centrado de la preforma con el molde en forma de tubo, midiendo el diámetro externo de la preforma.

Otro método puede ser mediante un micrómetro el cual debe ser calibrado, se realiza la extrusión y se toman muestras de la preforma durante esta etapa, tanto al principio, medio y fin, esto para demostrar la uniformidad de espesor.

Se debe monitorear el volumen y velocidad de llenado durante esta etapa del proceso, las especificaciones dependen del tipo de material que se está utilizando y de las características del producto. Esto es verificado mediante el display del equipo en un rango de tiempo específico durante el llenado.

Es fundamental contar con un procedimiento adecuado para la limpieza del equipo y su sanitización, así como también para los tanques de almacenamiento y mezclado si es que aplica. Esta limpieza se demuestra mediante un análisis químico, cuyo método analítico ya está validado. Donde se consideran los detergentes usados y su impacto tanto con el principio activo y los materiales constituidos en los equipos.

Detección de fugas en el empaque primario.⁸

Un factor importante con respecto a la fugas en el empaque primario es la prevención de las mismas. La principal causa de fugas es el sellado imperfecto.

El monitoreo de la temperatura del sellado es crítica para esta etapa, debe ser en un tiempo determinado por medio de los instrumentos del equipo.

Otro factor importante dentro del sellado es el monitoreo de la temperatura del molde refrigerante, esta especificación se determina por medio de ajustes del equipo, ya que los modelos de equipo son muy variados y depende del material a

utilizar como del volumen; se podría determinar mediante un análisis estadístico de experimento.

Un método es el de presión a través de la mano, obviamente requiere inspección visual. También un método similar, pero a través de fuerza mecánica que también puede ser manual o automatizada puede utilizarse, aunque también requiere una inspección visual.

Una desventaja de la inspección visual es que no puede validarse.

Existe la prueba de desintegración al vacío, en donde se colocan los viales individualmente y de forma automática dentro de una cámara, se aplica vacío o gas entre el vial y la pared de la cámara. Si hay una fuga presente en el vial, hay un cambio en la presión del gas o hay variable en el vacío. El cambio en el vacío o gas puede ser semicuantitativo y se compara con parámetros establecidos para evaluar si se rechaza o acepta. Como es un método donde se aplica gas o vapor, es necesario validarlo.¹¹

La prueba con colorante es otro método que puede ser utilizado para la detección de fugas, donde el vial es sumergido en una solución colorante y un vacío o presión son aplicadas. Se requiere un recipiente a presión o una autoclave. Cada vial es visualmente inspeccionado para comprobar si la solución colorante pudo ser introducida en el vial a causa de la presión ejercida.¹¹

La detección de fugas por alto voltaje es otro método alternativo, se utiliza el vial y una solución como paso para una corriente eléctrica. Si hay presente una fuga en el vial, el flujo de la corriente eléctrica pasó por un agujero o un defectivo del sellado en el producto en cuestión. Un vial defectivo va a tener una corriente eléctrica mayor que un vial sin fugas. Este método puede servir como una prueba no destructiva en la integridad del sellado porque el producto en cuestión no expone su empaque a contaminación ni degradación durante la aplicación del

voltaje, además de que detecta fugas muy pequeñas y requiere mínima intervención de operadores.

El producto debe tener una conductividad mínima de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$. para una aplicación adecuada a esta tecnología. ¹¹

Generalmente los sistemas de detección de fugas integrados en el equipo son la detección por alto voltaje y la detección por medio de vacío.

Por medio de vacío es donde el equipo ofrece una cámara de vacío sencilla que se carga manualmente y se lleva a cabo un ciclo de dos etapas, al finalizar se realiza la inspección visual.

O también puede tener componentes básicos como sistema que alimenta el detector fugas con ampollitas, sistema de transporte con sujetadores del producto, interruptor para separación de ampollitas, electrodos de inspección, sistema de descarga de ampollitas, cubiertas de seguridad de la máquina, sistema de expulsión de ozono, panel eléctrico con todos los dispositivos de inspección eléctrica, PLC (control lógico programable) para detección de fugas por alto voltaje. Esta información puede variar según el proveedor.

Esta información es para equipos proporcionados por Rommelag®.

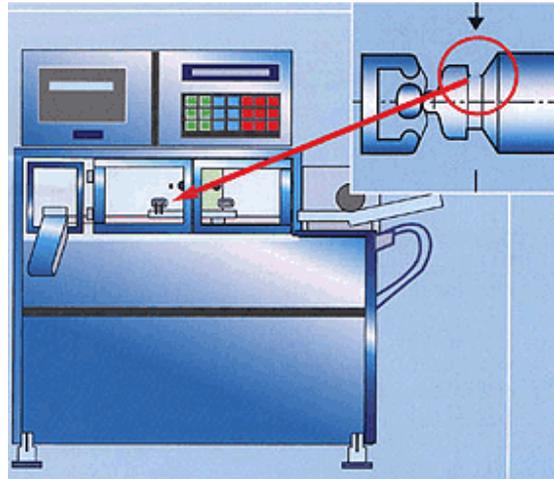


Figura 7. Detección de fugas. Cortesía de Rommelag®

Durante el proceso se llevan a cabo pruebas microbiológicas para demostrar que el sellado es adecuado.

En la prueba del aerosol, los viales son rociados con el aerosol en una suspensión dentro de una cámara especial.

Prueba de inmersión estático o dinámico, inmersión dentro de una suspensión de esporas líquidas.

Integridad del filtro

El filtro es un elemento principal durante la validación del proceso de productos inyectables pues garantiza un alto grado de esterilidad al producto. Lo adecuado es realizar pruebas que demuestren que las características del filtro a utilizar se conservan.

Las pruebas para la integridad de filtros es un aspecto crítico que se debe seguir antes, y/o después del proceso. Una prueba de esterilización previa determina la esterilidad del filtro con tamaño de poro apropiado. Una prueba de integridad después de la esterilización determina si ha sufrido daño durante el proceso del SIP.

La esterilización mediante SIP es un método un poco limitado para filtros que soporten presiones de 15-30 psi (1-24 bar). Muchos están hechos de acero

inoxidable o plásticos de altas temperaturas como polieterimida. Por lo tanto la presión diferencial ejercida durante la esterilización no debe ser excedida de su límite.

Esterilización para los filtros, el más utilizado es mediante vapor bajo presión, que es el utilizado en el SIP, esto es porque no provoca cambios significativos en la composición de los filtros. La esterilización se lleva a cabo a 121 °C mínimo en la autoclave a 2 bar de presión, llegando a un máximo de 130-135°C, no se puede llegar a temperaturas más elevadas para no provocar cambios en el filtro.

Otros métodos recomendados son el por medio de radiación o gas.

La prueba de integridad del filtro es crítica para el control de proceso en un producto. Se realiza en los mismos tiempos que en cualquier proceso aséptico, antes de la esterilización del filtro, SIP, como después.¹¹

Como se mencionó anteriormente, la integridad del filtro se lleva a cabo antes del llenado y después de su uso, esto es tanto en pruebas como en procesos de rutina.

Una prueba realizada después de su uso en el proceso nos ayuda a determinar si se mantuvo íntegro durante el proceso. Es recomendable el mantener el filtro en refrigeración sino es posible llevar a cabo la prueba post-uso, para evitar crecimiento microbiano que pueda afectar el filtro en cuestión, también se recomienda la limpieza de residuos que hayan quedado en la superficie por medio de un solvente adecuado.

Una automatización de las pruebas puede minimizar los riesgos para los procesos asépticos.¹¹

Punto de burbuja

Uno de los principales objetivos de la prueba no destructiva para la integridad del filtro es determinar la presencia de defectos que puedan comprometer la capacidad de retención del filtro.

Para llevarla a cabo es necesario mojar la superficie de la membrana con un líquido que reduzca el flujo de un gas a través del filtro, provocado por la capilaridad formada por el líquido con los poros, particularmente en bajas presiones. Se utilizara un rango de presiones para la evaluación. Se deja la presión atmosférica del lado de la membrana donde no hay flujo, a continuación se aumenta la presión del gas para que se mezcle con el líquido de la superficie en la membrana provocando la formación de burbujas como evidencia visual, al seguir con el gradiente en el flujo del gas comienza a pasar completamente por el filtro, demostrando que la mayoría de los poros están descubiertos formando una solución viscosa y un flujo constante.

Para visualizar mejor este proceso se muestra un esquema donde se ve la relación entre la presión y el flujo del gas, donde la presión es directamente proporcional al flujo. En la gráfica, si se encuentra una variación en el flujo se puede inducir que el filtro carece de integridad.

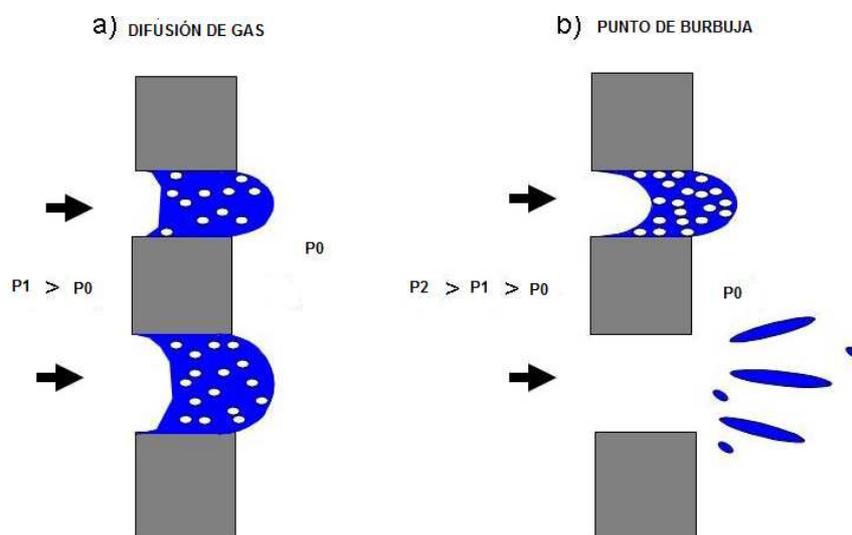


Figura 8. Prueba de integridad del filtro

Retención microbiológica

Históricamente, *P. diminuta*, reclasificada como *Brevundimonas diminuta* ATCC^R 19146TM ha sido seleccionada como primera opción de microorganismo para las

pruebas de reto bacteriano. El reto bacteriano debe bastar para retar en la retención del filtro con grado de esterilización y simular el microorganismo pequeño encontrado en la producción.

Se recomienda realizar una caracterización, cuantificación e identificación de los microorganismos que comúnmente se encuentran en las áreas asépticas y anexas, para así tomar en cuenta los más relevantes e incluirlos en el reto microbiano y observar si son capaces de penetrar los filtros de grado estéril.

Un filtro de esterilizado se define como retención de un reto mínimo de 10^7 cfu de *B. diminuta*/cm² en la superficie del filtro. En algunos casos *B. diminuta* no representa el modelo del peor caso. Es indispensable que se registre adecuadamente en el protocolo los materiales que se vaya a utilizar, tanto biológicos como no biológicos.

B. diminuta es usada en un reto para confirmar un diámetro de 0.3-0.4 micrómetros en diámetro por 0.6-1.0 micrómetros de longitud, por medio de un escaneo en microscopio equipado con los dispositivos necesarios. *B. diminuta* crece en medios de cultivo generales.

Un método estándar para la calificación de retención microbiana en filtros de membrana se encuentra descrito en el American Society for Testing and Materials. Para llevar a cabo esta prueba y la de integridad del filtro es recomendable que se revise el PDA Technical Report #26 Sterilizing Filtration of Liquids.

Es importante relacionar la prueba de integridad con la de retención microbiológica pues son pruebas que garantizan el buen funcionamiento del filtro y además fundamentales para cumplir con las regulaciones designadas.

La prueba de integridad del filtro puede tener influencia por lo siguiente:

- Polímero de la membrana, algunos polímeros son más fáciles de mojar que otros, dependiendo de la tensión superficial del material.
- Tamaño de poro, entre menor sea el tamaño del poro es más difícil el mojarlo y provocar capilaridad
- El líquido con el que se va a mojar el filtro pues algunos actúan desfavorablemente con la matriz polimérica

- Residuos de producto, algunos pueden alterar la hidrofiliidad en el polímero de la membrana o repeler el fluido.
- Condiciones de temperatura y los contaminantes.

Esterilización terminal. (Opcional)

En algunas ocasiones, dependiendo del fabricante o si ocurre una situación que puso en riesgo la calidad el producto, se utiliza la esterilización terminal para un nivel de aseguramiento de esterilidad más alto. Se considera opcional pues es una etapa que no es necesaria pues el proceso ya tiene un alto grado de esterilidad.

Los contenedores de BFS tradicionalmente son esterilizados con “supercalor rociador de agua en autoclave”. Las ventajas de esta técnica son el ciclo corto de tiempo, distribución homogénea del calor a través de la carga de la autoclave y el mantener la forma del bote. Algunas técnicas alternativas de esterilización pueden funcionar pues se tienen controles más sencillos, como el de microondas que es más rápido el calentamiento del contenido en el bote y un excelente control de temperatura. Aunque se necesita de agua para enfriar y esto presenta un problema actualmente sin una solución técnica.⁸

Se han comentado también alternativas de esterilización terminal como la tecnología “PureBright”, que utiliza destellos intensos e intermitentes de luz blanca de amplio espectro para eliminar bacterias, esta luz es generada por medio de lámparas de Xenón que contienen longitudes de onda infrarrojo, visible y UV en proporción similar a la luz solar. La gran diferencia de la luz solar es que la longitud de onda UV es removida debido a la filtración por la atmósfera terrestre.⁸

Incluso se han encontrado estudios en la literatura que demuestran este método como eficaz. Obviamente se necesitan contenedores transparentes, los cuales son expuestos a pulsos de amplio espectro, luz intensamente alta (90000 veces la intensidad de la luz del sol) que elimina bacterias sin químicos, radiación ionizada o calor.⁸

La combinación del llenado aséptico de un producto estéril (durante el proceso BFS) y el uso de tecnología “PureBright” deberían de satisfacer los requerimientos regulatorios para productos inyectables.⁸

En el proceso de productos estériles es necesario demostrar que en conjunto con cada una de sus partes va a proporcionar un alto grado de esterilidad en el producto, por lo tanto se tiene que realizar mediante una prueba y documentarse. Es por eso que se lleva a cabo el llenado simulado.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

Llenado simulado. 1, 4,11, 12, 15

El llenado simulado es una de las pruebas más importantes y con mayor impacto en cuanto a la fabricación de inyectables por llenado aséptico se refiere. Es muy importante realizarla adecuada y satisfactoriamente para contar con una calificación de desempeño consistente.

La técnica de llenado simulado o también llamada “media fill” es una de las grandes técnicas para demostrar el llenado aséptico de los medicamentos estériles.

Esta técnica se basa en la dosificación de un medio de cultivo en el empaque primario para después llevar a cabo una incubación del producto y obtener como resultado no tener ninguna unidad con crecimiento microbiano.

Se debe realizar la prueba en el área del proceso tanto en condiciones dinámicas como en condiciones estáticas.¹¹

Se refiere en condiciones dinámicas cuando es simulado el proceso con todos los equipos funcionando y con el personal designado para la operación llevando a cabo la representación de un proceso de rutina. En cuanto a condiciones estáticas se refiere con los equipos prendidos pero sin llevar a cabo la operación y sin personal en el área.

Por ejemplo, el equipo de extrusión debería de estar calentando pero sin realmente llevar a cabo la extrusión del polímero, al igual que las llenadoras debería de estar prendidas.

Como una regla general, el llenado simulado debe ser aplicado para nuevas y también ya existentes instalaciones de BFS, para cada forma de producto y/o tamaño de molde.

Como se ha mencionado anteriormente en este texto, deben de ser tres corridas consecutivas exitosas las que deben de cumplirse para una validación adecuada.

Para saber que medio de cultivo utilizar en el monitoreo ambiental, es necesario realizar un escaneo total del área tanto aséptica como no aséptica sin condiciones de esterilidad, llevar cabo la incubación durante 14 días en diferentes medios de cultivo generales, a continuación se aíslan los microorganismos a través de medios de cultivo selectivos para conocer qué tipo de microorganismos se encuentran comúnmente en las diferentes áreas y así tener un espectro de microorganismos reducido.

Para el rango de temperatura utilizado en el llenado simulado no es específico para este tipo de proceso BFS, por lo general se escoge de acuerdo a los microorganismos que fueron identificados anteriormente en el escaneo general de las áreas. Aunque si por alguna razón no fue posible realizar este escaneo, por la naturaleza del producto se toman recomendaciones de la bibliografía utilizada para procesos asépticos.

La recomendación es el rango de 20-35 °C en dos periodos de 7 días completando 14 días, recomendado por PDA Technical Report #22.

Describiendo la incubación, son 7 días en rango de temperatura de 20-28 °C en posición normal, y otros 7 días en el rango de temperatura 28-35°C en posición inversa quedando la parte superior hacia abajo ya que se encuentra el sellado del vial en esa parte y pueden existir defectivos por el mismo, ocasionando crecimiento dentro del vial.

Se pide un periodo al menos de 14 días porque es el tiempo promedio en el cual generalmente se desarrollan algunos microorganismos. .

No es consistente si se escogen diferentes rangos de temperatura durante las diferentes corridas tanto en el llenado simulado como en el proceso de rutina, es necesario establecer un rango adecuado y que sea documentado en los procedimientos de fabricación, así pues que se utilice el mismo rango durante todos los procesos que se llevan a cabo.

Al finalizar la incubación se lleva a cabo una inspección visual por personal capacitado e instrumentos necesarios, si se puede utilizar un método analítico sencillo para complementar dicha inspección se recomienda que se lleve a cabo, aunque puede ocuparse más tiempo para la inspección, esto nos asegura a través de resultados que no existe crecimiento microbiano. Un ejemplo puede ser la medición de transmitancia por medio de un turbidímetro pues el crecimiento microbiano suele crear turbidez en el producto dentro de la ampolleta.

En la inspección se incluyen todos los viales sometidos a la incubación, que por lo general se realiza en el lote producido en esa corrida.

Es muy importante tener el personal adecuadamente capacitado y entrenado para llevar a cabo la inspección.

El tamaño de lote utilizado para el llenado simulado debe ser el mismo que se vaya a producir en corridas de rutina, si son diferentes los tamaños de lote que se van a producir, entonces se escogen los lotes de mayor tamaño y el de la media.

Si se encuentran piezas o unidades con cierta turbidez en la inspección o si se sospecha de contaminación, estas piezas se separan del lote y deben ser llevadas al laboratorio para un análisis microbiológico.

Dependiendo de las políticas de la compañía y regulaciones del país donde se fabrique se establecen los parámetros que se deben de cumplir.

Por tratarse de un producto inyectable de pequeño volumen del que se está tratando, y por ser un proceso el cual tiene suficientes puntos de control con mayores ventajas que un llenado aséptico común, se tomará como aceptado si presenta cero piezas contaminadas.

Si se encuentra una pieza contaminada, se lleva a cabo una investigación profunda para realizar la CAPA (acciones preventivas y acciones correctivas) y al ser concluida se lleva a cabo la validación nuevamente hasta completar las tres corridas consecutivas exitosas.

Otro punto importante a considerar en esta calificación es el de realizar el llenado simulado con todas las intervenciones que puedan surgir durante el proceso y que ya fueron clasificadas anteriormente. Si alguna intervención provoca la falla de alguna corrida, entonces esa intervención debe de ser eliminada o sustituida por otra que pueda resolver lo que se necesite.

El llenado simulado deberá ser repetido o aplazado dependiendo de la ocurrencia de los eventos o cambios los cuales puedan ser potenciales a contaminación del producto.

Modificaciones significativas al equipo, en instalaciones o en el sellado del producto, en personal, cambios mayores al proceso y/o procedimientos, tendencias indeseables en los resultados del monitoreo ambiental y fallas en las pruebas de esterilidad pueden indicar una necesidad inmediata para llevar a cabo toda la calificación de desempeño.

Si se lleva a cabo un buen control y monitoreo del proceso a través de las herramientas necesarias, entonces se reduce el tener que realizar una total calificación de desempeño y minimizar las tareas para llevar a cabo una revalidación.

Para llevar a cabo una revalidación, la BSFOIA recomienda llevarla a cabo por lo menos cada 6 meses por equipo, mínimo para el llenado simulado, esto es si no hay cambios o eventos que puedan ser significativos para el proceso.

Una de las principales objeciones en el llenado simulado es que ésta técnica se utiliza en general para la evaluación de la contaminación que puede provocar el

operador durante el proceso de llenado aséptico, pues es la primera fuente de contaminación, por lo tanto cuando se lleva a cabo el llenado simulado, el operador inconscientemente tiende a exagerar sus cuidados en el área o éstas pueden ser no consistentes durante el proceso de rutina como tal, por lo tanto esto ocasiona que la prueba no sea robusta como se esperaría.

Es por esto que en el proceso BFS, con la ausencia de operación humana, a través del llenado simulado se demuestra que es un llenado aséptico, sin contar con la variabilidad de los operadores como en el llenado aséptico.

Control de Cambios

Cuando un proceso se encuentra validado, es necesario un sistema de control de cambios establecido e implementado. Este sistema mantiene la integridad del proceso validado por el curso del mantenimiento realizado en un proceso, y por la prevención de la conducta de un mantenimiento no autorizado. Los cambios en un proceso pueden estar o no planeados. Un cambio planeado es un cambio intencional, donde el impacto es evaluado en ventaja, y el cambio es aprobado antes de su implementación. Un cambio no planificado, es un cambio que, aunque sea necesario y muchas veces requiere de una implementación rápida, no se prevé. Todos estos cambios que se vayan a realizar al proceso se deben de documentar

Algunos ejemplos de cambios que impacten con la calidad del producto son:

La modificación de equipo que tenga contacto directo con el producto y contenedores del producto. (Tolva de extrusión, aguja llenadora, etc.).

La modificación de equipo o instalaciones que puedan afectar la calidad de sistemas soporte, como agua, vapor, flujos de aire, los cuales son importantes.

Son dos puntos donde el producto se puede afectar de manera crítica y por lo tanto se encuentra documentado. Alguno de estos cambios se debe realizar indispensablemente en la revalidación.

Es muy importante tener un buen control de cambios para obtener un desempeño efectivo y eficiente, ya que si no se tiene un buen sistema se pueden tener errores con un impacto directamente en el proceso.

DISCUSIÓN

En este texto se ha descrito lo que se cree puede ser lo más relevante para llevar a cabo una validación adecuada para un proceso de BFS, el cual realmente es un proceso práctico y viable para la producción de inyectables, relativamente nuevo y que por su rápida adaptación en la industria no se le atendió en la estandarización de sus parámetros y especificaciones, cuando en estos tiempos se supondría que ya no existiera este tipo de situaciones por la evolución tan grande que ha tenido la industria farmacéutica.

Por descuidos como estos, aunque parezcan insignificantes, y por más que se trate de corregir mediante la formación de asociaciones donde los participantes son los mismos que utilizan el proceso, no son suficientes para demostrar la consistencia del proceso.

Aunque hay dependencias gubernamentales como la FDA que comienza a incluir a este proceso dentro de sus guías y manuales de productos inyectables.

Durante la realización de este trabajo se observa que aunque la tecnología avanza de forma exponencial, no es conveniente que no se tomen en cuenta los procesos innovadores. Otra función de este texto es que sirva como guía, pues se hacen recomendaciones que tal vez la industria no tomaban en cuenta o que se implementen como pruebas obligatorias dentro de la normatividad vigente del país donde se fabrique.

Algunas de estas recomendaciones son las pruebas de Endotoxina y Esporas en la etapa de extrusión, donde ya hay estudios suficientes que demuestran ser efectivas y funcionales.

En este texto se hace énfasis en cuanto a las pruebas realizadas al proceso, producto terminado e insumos. Esto es porque mediante estas se puede evaluar el proceso y mantenerlo en control. Así también se mencionan algunas pruebas recomendables que se puedan llevar a cabo al implementarlas en el proceso o complementar las que ya se tenían para asegurar la esterilidad del producto.

Se conoce que este proceso tiene la ventaja al minimizar las intervenciones de personal operativo, por lo tanto, después de examinar la bibliografía, se podrían implementar pruebas tanto en control de proceso como en producto terminado que no involucren o tengan el mínimo contacto con operadores.

Se comenta durante el texto acerca del material de empaque el cual es un polímero que tiene ciertas desventajas en cuanto a su permeabilidad. Aunque la FDA ya haya considerado el polietileno un empaque calificado para ser utilizado en soluciones parenterales. En cuanto este punto, se comenta que hay cierta pérdida de agua en los estudios de estabilidad reportados en condiciones aceleradas, una opción que es muy factible y se aplica aún para otros medicamentos es el establecer ciertas condiciones para el almacenamiento del producto, y se menciona que para inyectables de pequeño volumen si es justificable la pérdida del agua entonces puede ser utilizado el empaque.

Se menciona un sistema de monitoreo ambiental el cual se utilizó durante una prueba obtenida de la bibliografía, podría ser una implementación muy segura para el monitoreo del aire en el cuarto sin que la actividad la realicen dentro del mismo cuarto las personas calificadas y minimizar el riesgo de contaminación.

Todas las características que deben tener el diseño, las instalaciones como el equipo, el personal, sistemas críticos, las pruebas realizadas antes, durante y después del llenado simulado o en procesos de rutina. Mediante evaluaciones del proceso y utilizando herramientas estadísticas que ayuden a monitorear el desempeño del proceso, así como un buen sistema de calidad producen

documentos con resultados, datos y dictamen que dan confianza al proceso que se está realizando.

Por lo tanto, mediante la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño se puede obtener documentación que sea evidencia documentada de que el proceso es robusto, capaz y estable.

En el proceso de BFS donde se tienen algunas diferencias al proceso de llenado aséptico es necesario realizar las pruebas que estén dentro de las normas establecidas, para demostrar que es un proceso consistente.

CONCLUSIONES

Se propone una guía para la validación del proceso de BFS para la producción de ampollitas de plástico de pequeño volumen para su aplicación parenteral, implementándose en la industria farmacéutica.

Se propone una guía con las pruebas necesarias para demostrar que el proceso aséptico llevado a cabo es robusto, capaz y estable para la producción de ampollitas de plástico de pequeño volumen para su aplicación parenteral

Se demuestra por medio de la guía establecida que el proceso de BFS concuerda con la normatividad y regulaciones internacionales establecidas para la producción de inyectables de pequeño volumen.

BIBLIOGRAFÍA

1. - The Manufacture of Sterile Pharmaceuticals and Liquid Medical Devices Using Blow/Fill/Seal Technology, Final Draft for BFS IOA REVIEW, *The Pharmaceutical Blow/Fill/Seal – International Operators Association (BFSIOA)*, 2007, pp. 1-25
2. - Pharmaceutical Process Validation. An international Third Edition, edited by R.A. Nash, A.H Wachter, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 129, *Marcel Dekker*, USA, 2003, 883 p.
3. - Guidance for Industry. Sterile Drug Products, *Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, Pharmaceutical CGMP, 2004*, 63 p.
- 4.- Validation of Pharmaceutical Processes, edited by J. Agalloco, F.J. Carleton, 3rd edition, *Informa Healthcare USA*, USA, 2008, 762 p.
- 5.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”. Secretaría de Salud.
6. - Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. *DRAFT GUIDANCE, Current Good Manufacturing Practices (CGMP)*, 2008, 20 p.
7. - S. Cox Gad, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes*, John Wiley & Sons, USA, 2008, 1386 p.
8. - A. Amin, A.K. Bansal, Formulation development for sterile liquid products in blow-fill-seal packs, *Pharmaceutical Technology* 30 (10), 2006, pp. 142-154

- 9.- F. Leo, P. Poisson, C.S. Sinclair, A. Tallentire, Evaluation of blow/fill/seal extrusion through processing polymer contaminated with bacterial spores and endotoxin, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 58 (3), 2004, pp. 147-158
10. - A. Löfgren, Advanced aseptic processing and packaging by blow-fill-seal technology, *American Pharmaceutical Review* 7 (5), 2004, pp. 62-66
11. - BFS IOA Points to Consider for Pharmaceutical Blow/Fill/Seal Manufacturing. *The Pharmaceutical Blow/Fill/Seal – International Operators Association (BFSIOA)* 2002. 62p.
- 12.- F. Leo, P. Poisson, C.S. Sinclair, A. Tallentire, Design, development and qualification of a microbiological challenge facility to assess the effectiveness of BFS aseptic processing, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 59 (1), 2005, pp. 33-48
- 13.- F. Leo, P. Poisson, C.S. Sinclair, A. Tallentire, Impact of Blow/Fill/Seal process variables in determining rate of vial contamination by air dispersed microorganisms, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 59 (5), 2005, pp. 320-331
- 14.- B. Ljungqvist, B. Reinmüller, A. Löfgren, E. Dewhurst, Current practice in the operation and validation of aseptic blow-fill-seal processes, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 60 (4), 2006, pp. 254-258
15. - K. O'Hagan, Evaluating and Implementing Blow-Fill-Seal Equipment for Aseptic Liquid Filling, *American Pharmaceutical Review* 9 (5), 2006.
- 16.- FDA/ICH, 2006, *Q9A Quality Risk Management*, ICH guidance for industry, 654 Junio 2006.
- 17.- Code Federal Regulation Título 21, parte 11, 1997