

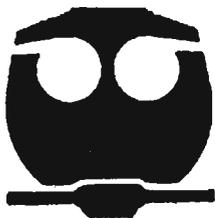


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS
LIOFILIZADOS ÁREA BIOTECNOLOGÍA,
CONTROLES DE CALIDAD EN EL
PROCESO PRODUCTIVO”**

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACIÓN CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
NOE ANTONIO LÁZARO JUÁREZ



MÉXICO, D.F. EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2005

m343942



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PROFESORES

Presidente **ISAURA LUISA CARRERA GARCIA**
Vocal **GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ**
Secretario **RAUL LUGO VILLEGAS**
1er Suplente **VICTOR HUGO BECERRA LOPEZ**
2do Suplente **ZOILA NIETO VILLALOBOS**

Sitio donde se desarrollo el tema:

Facultad de Química UNAM

Asesora del tema:



QFB Isaura Luisa Carrera García.

Sustentante :



Noé Antonio Lázaro Juárez.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recspcional.

NOMBRE: Noé Antonio Lázaro Juárez

FECHA: 11-May-2025

FIRMA: 

DEDICATORIA

A DIOS.

Por darme la bendición de crecer en una excelente familia con grandes valores y conocer a tanta gente que me ha ayudado y guiado en esta vida.

Por darme la oportunidad de conocer el amor, de tener a una excelente mujer a mi lado (Letty) y a una preciosa hija (Danna). Las amo.

A MIS PADRES:

Porque gracias a ustedes, me enseñaron a no claudicar en los momentos difíciles de esta vida. Por todo su cariño y enseñanza.,Gracias siempre los amare.

A MIS HERMANOS FELIX, SOCORRO, MIGUEL Y HOMERO:

Por todo su apoyo y paciencia que han tenido conmigo, sobre todo por que siempre hemos estado muy unidos. Gracias siempre los amare

A LA MAESTRA ISAURA.

Por brindarme su apoyo y amistad, por ayudarme a elaborar la tesis. Gracias.

A LAS MAESTRAS DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO.

Gracias profesoras Ma Luisa, Lorenia, Gina, Tere, Chelo y Dolores. Por siempre darme consejos y enseñarme sus experiencias que son muy valiosas.

A MIS PADRINOS, TIOS Y PRIMOS.

Se que siempre contare con ustedes. Gracias por toda su ayuda que me han brindado. Los quiero.

AGRADECIMIENTOS

A Lemery SA de CV. Por darme la oportunidad de pertenecer a esta excelente empresa.

Principalmente al Químico Gerardo del Villar por todo su apoyo y confianza que ha tenido hacia mi persona.

A mis compañeros de trabajo, gracias. Principalmente a Fabys por ser una excelente persona y al Ing. Baca, por todo su apoyo y paciencia.

A mi patrón Don Luis Mejía, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con él durante 10 años y así poder iniciar y terminar mi carrera. Gracias.

INDICE

	PAG
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
INFORMACIÓN GENERAL	4
GRAFICA 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA PRODUCCIÓN DE UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO POR LIOFILIZACION	6
1 A LIMPIEZA Y SANITIZACION DE AREAS Y EQUIPOS.....	7
1B PREPARACIÓN DE MATERIALES.....	8
1C FABRICACIÓN.....	9
1D FILTRACIÓN Y LLENADO.....	10
1E LIOFILIZACION	11
GRAFICA 2 ESTADOS DE LA MATERIA	13
1F ENGARGOLADO.....	15
1G REVISIÓN OPTICA.....	16
1H ACONDICIONADO.....	17
1I ENTREGA AL ALMACEN.....	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

INTRODUCCIÓN

La liofilización o secado por congelación es la desecación efectuada a baja temperatura, de un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del disolvente congelado (agua comúnmente) bajo vacío. Es por lo tanto el paso directo del sólido a gas (sublimación) sin que en ningún momento aparezca el estado líquido. Se obtiene una masa seca, esponjosa de más o menos el mismo tamaño que la masa congelada original. El proceso mejora la estabilidad del producto y permite la fácil redisolución en el disolvente, generalmente agua.

Esta técnica se aplica cuando el producto, ya sea, químico o biológico, es térmicamente inestable en las condiciones normales de almacenaje.

La liofilización es un proceso que se aplica en tres grandes categorías de productos biológicos:

- 1.- En materiales no vivientes tales como plasma sanguíneo, suero, soluciones de hormonas, productos farmacéuticos y alimentos.
- 2.- Transplantes quirúrgicos de especies tales como arterias, piel, huesos.
- 3.- En células vivas destinadas a permanecer en ese estado por largos periodos de tiempo. Incluyen bacterias, virus y levaduras

La liofilización es de suma importancia para la conservación de productos farmacéuticos porque detiene el crecimiento de microorganismos (hongos, moho y otros), inhibe el deterioro por reacción química (cambio de color y sabor, ranciedad, pérdida de propiedades nutritivas) por lo que contribuye a aumentar la estabilidad del producto en estado "seco", facilitando la distribución y el almacenamiento, ya que el peso del producto disminuye hasta en un 90%.

La principal diferencia entre los productos farmacéuticos tradicionales y los biotecnológicos radica en que estos últimos son producidos por organismos vivos modificados genéticamente. En esta categoría se incluyen tanto las proteínas o polipéptidos derivados de ADN recombinante, como los anticuerpos monoclonales. Los productos biotecnológicos se diferencian de aquellas proteínas y polipéptidos obtenidos de fuentes naturales o resultantes de la síntesis química únicamente por su método de obtención.

En las etapas de elaboración de todos los productos farmacéuticos, inclusive los de origen biotecnológico, comparten plenamente los mismos requisitos básicos para la validación de procesos, el control ambiental, la elaboración aséptica y los sistemas de control de calidad. Sin embargo, los sistemas biotecnológicos presentan con frecuencia un mayor grado de complejidad en las etapas de elaboración propiamente dicha.

Para la fabricación de un producto liofilizado con una reconstitución perfecta, es muy importante controlar el proceso constantemente, a través de un monitoreo continuo.

Para que un producto se liofilice, es necesario conocer las características del activo a emplearse para diseñar o establecer las condiciones ideales de manufactura. Por esta razón la etapa de formulación del producto es muy importante.

En la mayoría de los productos derivados de la biotecnología, se utiliza el proceso de liofilización, fundamentalmente para mejorar la estabilidad de los productos; como ejemplo tenemos a hormonas, péptidos, enzimas, esteroides, ácidos nucleicos, antibióticos, vacunas, bacterias, virus, tejidos biológicos y proteínas recombinantes.

En este trabajo, se aborda principalmente el proceso de la fabricación de un medicamento biotecnológico que se realiza por medio de la liofilización y los controles de proceso que se deben llevar a cabo.

OBJETIVOS

Presentar las etapas del proceso de la elaboración de un medicamento biotecnológico por liofilización.

Indicar los controles de proceso que se llevan a cabo durante la elaboración del medicamento biotecnológico por liofilización

INFORMACIÓN GENERAL

En la fabricación de cualquier medicamento se deben seguir normas establecidas ya sean nacionales o internacionales. En el caso de México es la NOM 059 (Norma Oficial Mexicana No. 059) ⁽¹⁾ la que rige este aspecto, aún cuando pueden utilizarse otras normas elaboradas por organismos internacionales como la FDA (Food and Drugs Administration) ⁽²⁾, como ejemplo esta el Code of Federal Regulation (CFR) ⁽³⁾ y las normas de la Comunidad Europea (EC) ⁽⁴⁾, por mencionar algunas.

En estos documentos se indica lo mínimo con que se debe contar, tanto en instalaciones como en documentación para la elaboración de medicamentos.

Así también, es necesario seguir los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) y las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) ó GMP's (Good Manufacturing Practices).

Para el análisis de medicamentos en general y los liofilizados en particular, nuestro país se rige por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) ⁽⁵⁾, también pueden utilizarse farmacopeas de otros países como es la Farmacopea de los Estados Unidos, USP (United States Pharmacopeia) ⁽⁶⁾; Farmacopea Británica, BP (British Pharmacopoeia) ⁽⁷⁾ y la Farmacopea Europea, EP (European Pharmacopoeia). ⁽⁸⁾

Para la manufactura de un producto liofilizado se debe contar con una área adecuada para la elaboración de inyectables. Áreas tipo clase 100 y 10,000, además de contar con un liofilizador.

Se debe contar con un plan de entrenamiento del personal en donde se establece la introducción a las Buenas Prácticas de Manufactura, seguridad, inducción y actividades específicas de trabajo.

Se deben definir también los procesos de registro, reportes, actualizaciones en BPF y entrenamiento relacionado de las áreas técnicas.

Dado que la mayoría de los productos farmacéuticos biológicos liofilizados son administrados por vía parenteral, el proceso de liofilización debe ser considerado desde su inicio hasta el final bajo el concepto de total esterilidad, tanto del material a emplear como del ambiente de trabajo.

También hay que considerar que en los productos biológicos que se someten a la liofilización, el medio que se sublima generalmente es agua, ya que no es muy común utilizar otros disolventes por la agresividad que pudieran tener con los activos biológicos.

Como etapa previa a la fabricación es necesario realizar los estudios e investigaciones adecuadas para desarrollar la FORMULACIÓN del producto, en general este trabajo se realiza en el departamento de Desarrollo Farmacéutico.

En particular, en el caso de productos derivados de la biotecnología, es necesario considerar su origen biológico que los hacen sensibles a la degradación a temperaturas elevadas,

también pueden ser inestables en soluciones acuosas y fácilmente oxidables en presencia de aire o luz.

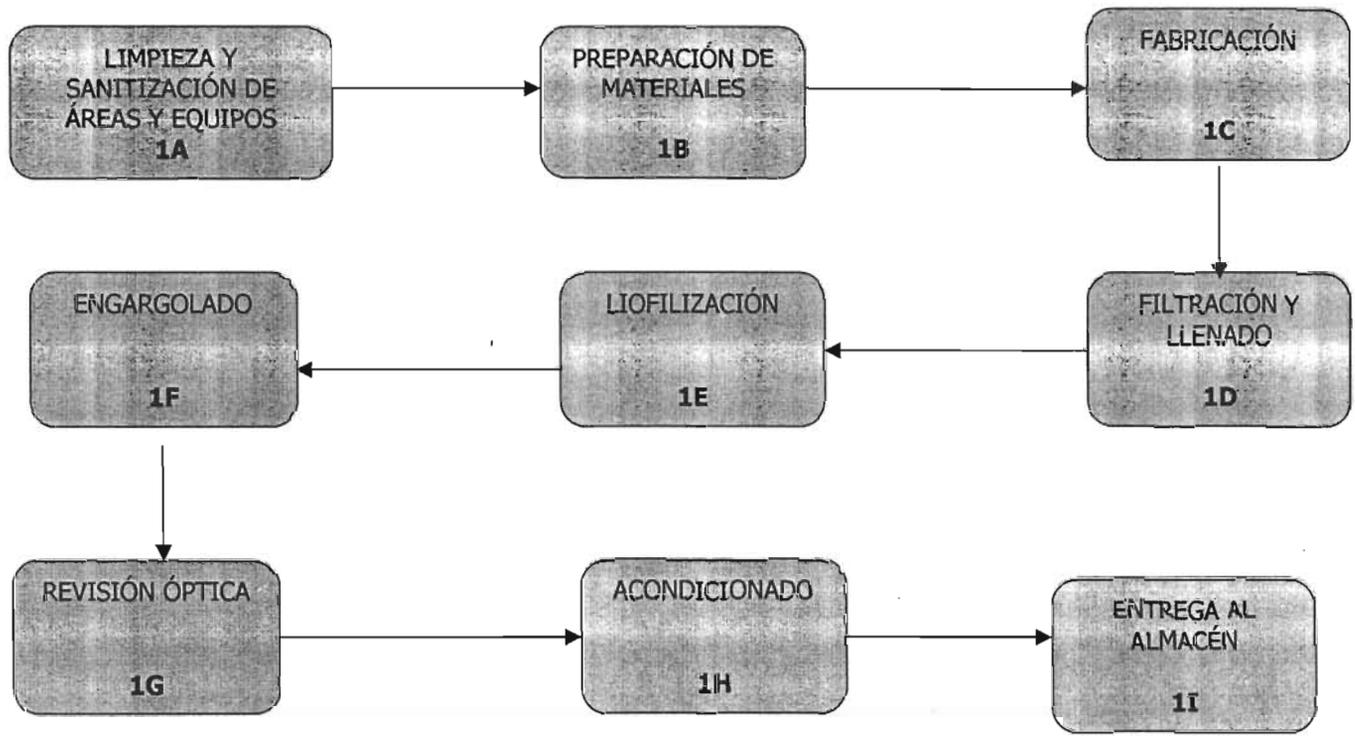
En la formulación se debe considerar que los excipientes o estabilizadores, deben ser de preferencia grado USP y estar libres de pirógenos. De acuerdo a las características fisicoquímicas del activo se elegirá el amortiguador y el intervalo de pH adecuados.

Como estabilizadores y excipientes más comunes que forman parte de la solución en la que se encuentra el activo biológico están:

- Albúmina, ésta puede ser de conejo, bovina ó humana.
- Aminoácidos como treonina, glicina, serina, arginina, lisina por mencionar algunos.
- Surfactantes entre ellos el más común el Polisorbato 80 también conocido como tween 80.
- Alcoholes como el etanol, manitol, polietilenglicol (PEG 8000), glicerol entre otros.
- Carbohidratos como la sucrosa, glucosa, lactosa y galactosa, y
- Sales fosfatadas para manejar el rango de pH. ⁽⁹⁾

En el siguiente diagrama de flujo se presentan las principales etapas del proceso de la elaboración de un medicamento biológico liofilizado, se comenta cada una de las actividades y se señala los controles de calidad que se llevan a cabo .

GRÁFICA 1
DIAGRAMA DE FLUJO DE LA PRODUCCIÓN DE UN MEDICAMENTO
BIOLÓGICO POR LIOFILIZACIÓN



1 A LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE ÁREAS Y EQUIPOS.

En esta etapa es fundamental llevar un buen control de calidad en la selección de los agentes sanitizantes, para realizar con mayor y mejor efectividad la eliminación total de microorganismos y asegurar que el producto no llegue a contaminarse tanto biológica como químicamente.

Es necesario rolar por un tiempo determinado los sanitizantes para que los microorganismos no lleguen a crear resistencia a dichos agentes.

Se debe seguir un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) en donde se establezca un programa de preparación y rotación de los sanitizantes, que indique la preparación del material a utilizar, la cantidad exacta a usarse, el tiempo en que deben emplearse (asignar fecha de caducidad), las áreas y equipos en donde deben aplicarse.

Algunos ejemplos de agentes sanitizantes mas comunes son: agentes con radicales alcohol, sales derivados del amonio, peróxidos y compuestos halogenados principalmente.

Como punto importante en la preparación de los sanitizantes, es necesario que la solución sea preparada con agua para inyectables (WFI, por sus siglas en inglés) y filtrada para eliminar la carga microbiana y partículas no viables como pelusas y partículas, se recomienda un filtro de 0.22 μm .

Se debe realizar la prueba de integridad de membrana del filtro después de la filtración del sanitizante, que nos indica si la filtración fue correcta.

La validación del proceso de limpieza de las áreas, es de suma importancia ya que con ella aseguramos la ausencia de microorganismos.

La limpieza debe estar validada y la técnica de limpiar las áreas fundamentalmente debe estar contemplada en un PNO de Limpieza y Sanitización de Áreas Asépticas y de Producción. El PNO debe establecer los utensilios de limpieza y la solución sanitizante, la forma en que se debe realizar ésta. La limpieza inicia de adentro hacia fuera del área de trabajo comenzando por el techo, paredes y después el piso, en forma vertical, haciendo capas y traslapándolas para asegurar que no hay espacios en donde no se ha sanitizado.

El personal técnico deber recibir entrenamiento para ingresar y trabajar dentro de las distintas áreas, esta capacitación se establece en un PNO en donde se explica la técnica de vestido, los hábitos de higiene, y como trabajar en cada área específica, que pueden ser :

Área limpia. Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente. En este tipo están áreas de lavado y preparación, fabricación, engargolado y acondicionamiento, clase 10,000 y los pasillos de clase 100,000. ⁽¹⁾

Área aséptica. Es la zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndolas en límites preestablecidos, en este tipo de áreas se encuentra el de llenado clase 100; Air look (esclusa) de acceso al área de llenado, vestido y desvestido, clase 10,000 ⁽¹⁾

CLASIFICACIÓN DE ÁREAS ⁽¹⁾

PARTÍCULAS NO VIABLES Partículas 0.5 micras y mayores	Clase 100 Área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional)	3,530/m ³
	Clase 10,000 Área crítica aséptica (fuera de flujo unidireccional)	353,000/m ³
	Clase 100,000 (área limpia)	3,530,000/m ³
PARTÍCULAS VIABLES	Clase 100 Área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional)	< 3/m ³
	Clase 10,000 Área crítica aséptica (fuera de flujo unidireccional)	< 20/m ³
	Clase 100,000 (área limpia)	< 100/m ³

Parámetros de control:

Control de limpieza y sanitización.- Monitorear la limpieza y sanitización utilizando placas con medio de cultivo para saber si ésta se han realizado satisfactoriamente.

Monitoreo del aire filtrado.- Se realiza dentro de las áreas para indicarnos el número de partículas viables y no viables que pueden afectar el proceso, tomando en cuenta el tipo de clase de área en el que se encuentre.

Esta información se presenta en un PNO de Muestreo, Análisis y control Microbiológico de Aire.

1 B PREPARACIÓN DE MATERIALES.

Ya que para la limpieza de utensilios, equipos y áreas, es necesario utilizar agua de un alto grado de calidad como es el agua para fabricación de inyectables WFI (Water For Injection), es necesario establecer un PNO para la Operación, Mantenimiento y Limpieza del Sistema de Agua, la cual debe estar en recirculación constante a 80° C y libre de pirógenos.

El material y equipo que se utilizan en la fabricación del producto debe someterse a procedimientos de Limpieza y Preparación, por ejemplo: todo el material de vidrio que se utiliza en el proceso, como los frascos viales, vasos, pipetas, etc. deben ser sometidos a una esterilización por calor seco (despirogenización) a ciertas condiciones, generalmente 250° C por una hora en un horno.

Se debe seguir el PNO sobre la Limpieza y Despirogenización de frascos viales y Material de Vidrio, así como también del PNO de Operación y Limpieza del Horno.

Los materiales que no pueden someterse a temperaturas altas como son las mangueras, reactores, filtros, uniformes para área aséptica y material de plástico; deben pasar por una esterilización húmeda en un autoclave en condiciones de 120 ° C por 40 minutos, según se establece en el PNO de Esterilización de Material de Limpieza, Mangueras, Uniformes y Tapones, así como el PNO de Operación y Limpieza del Autoclave.

Parámetros de Control:

- Monitoreo del proceso, muestreo y análisis del agua (WFI) para constatar que cumple con las exigencias farmacopéicas.
- Cartas control de los procesos de esterilización y despirogenización de materiales y equipos.
- Calibración de los instrumentos de medición.
- Validación y calificación de los procesos.

1 C FABRICACIÓN.

En esta etapa se prepara la solución que se someterá a liofilización, se deben seguir las instrucciones dadas en la Orden de Fabricación y de los PNO's; por lo que el personal que interviene en él debe estar calificado para realizar la preparación de la solución.

Cada vez que se realiza una actividad la persona involucrada debe firmar en la Orden de Fabricación, así como debe haber una verificación de la actividad por una segunda persona que supervisa la operación en el momento que se realiza.

Como parámetros de control del proceso se debe verificar:

- Temperatura del área generalmente de 18 a 23° C, aunque dependerá del tipo de producto que se prepare. ⁽¹⁾
- Las pesadas de los excipientes.
- La calibración de los equipos involucrados en esta etapa es importante como son balanzas de pesaje, manómetros, micropipetas, pHmetro y agitadores con control de las revoluciones por minuto.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- El tiempo y velocidad de la agitación, es determinante. En algunos casos, cuando se utilizan surfactantes como el tween, puede ser crítica, ya que la disolución es muy lenta.
- La temperatura de la solución se debe monitorear, ya que es un parámetro muy importante en la preparación de ésta, y más en la que se utiliza un activo biológico. Generalmente ésta solución se mantiene a temperaturas de 10° C. ⁽⁹⁾
- El pH de la solución es fundamental, ya que es un factor importante en la estabilidad del activo. Los rangos son variables, pero generalmente son ligeramente ácidos o neutros.

Como controles de proceso en esta etapa se tienen los registros o cartas de control de cada uno de los parámetros de temperatura; el volumen adicionado de soluciones; tiempos de disolución y pesos. En todos debe aparecer la firma del operador y del supervisor, fechada y con el número de lote o código del producto. Además de los parámetros mencionados, el Departamento de Control de Calidad toma muestras para verificar que la solución está en las condiciones para ser dosificado.

1 D FILTRACIÓN Y LLENADO.

Como todas las áreas de trabajo, ésta debe estar limpia de acuerdo al PNO correspondiente.

El personal que ingresa a esta área debe estar calificado, seguir el PNO de Ingreso al Área Aséptica, en donde se estipula la técnica de vestido para área estéril. El uniforme es antiestático y consta de overol, zapatones, cofia , escafandra, guantes y goggles.

El PNO debe indicar el comportamiento del operario dentro del área, caminar despacio para no ocasionar turbulencias, no hablar y no estornudar para evitar alguna contaminación y sanitizarse constantemente los guantes principalmente con alcohol.

Una vez que se tiene la solución preparada con el activo, se realiza una filtración para eliminar microorganismos, por lo cual se utilizan filtros de tamaño de poro muy pequeños, lo establecido normalmente en el área de biotecnología es de 0.22 micras ejerciendo una presión no menor de 45 psi. La selección del material y del tipo de filtro dependerá de las características de la solución a filtrar.

Como control de proceso, el área de preparación de la solución debe contar con flujo laminar y en ella se realiza el control microbiológico por disposición en placas con medio de cultivo, de los materiales utilizados así como también del personal.

Se debe contar con el registro de la presión en la que se realizó la filtración de la solución, así como efectuar la prueba de integridad del filtro de acuerdo al PNO de Prueba de Integridad de Membrana, con el fin de verificar que no hubo alguna rotura del filtro durante el proceso de la filtración de la solución.

Una vez que se ha verificado que la solución se ha filtrado satisfactoriamente se realiza el llenado. Generalmente se utilizan llenadoras de viales que tienen por lo menos de una aguja de dosificación.

El personal debe seguir el PNO de Operación de la Máquina Llenadora de Viales.

En esta máquina también se realiza el taponado del vial, aunque no es un taponado completo, el tapón que tiene una ventana en los lados, solo queda incrustado en la parte superior del vial que permite que el solvente pueda eliminarse en el proceso de liofilización.

Los viales semitaponados se van colectando en charolas de aluminio, que serán introducidas en la cámara del liofilizador. Una vez que se termina el llenado, se cierra la cámara y se inicia el proceso de liofilización.

Como control de proceso se debe establecer la velocidad adecuada a la que la máquina debe llenar los viales (viales / hora) y la dosificación de las jeringas. También se verifica en un determinado tiempo el volumen o el peso de la dosificación en el vial, el cual debe estar en los intervalos establecidos.

Se debe realizar el registro en la gráfica de control de peso o de volumen en donde se encuentran los límites máximos y mínimos permitidos. Determinados en un PNO de Control de Peso / Volumen.

Como parte del control del proceso se deben numerar las charolas, las cuales se van llenando en orden ascendente.

También como parte de este control, se debe realizar el conteo de partículas en el área de llenado, que se considera la más crítica, ya que es donde la solución se expone al medio ambiente. El procedimiento para realizar esta operación se asenta en el PNO de Conteo de Partículas en Áreas de Llenado.

Se realiza también el monitoreo microbiológico a través de la exposición de placas con medio de cultivo en diferentes puntos, tanto en el equipo como en el personal, de acuerdo a lo establecido en el PNO de Muestreo, Análisis y Control Microbiológico en Superficies y Personal.

El monitoreo en las placas puede ser de caída libre o directamente sobre la superficie a muestrear.

1 E LIOFILIZACIÓN.

El personal involucrado debe estar capacitado y debe seguir el PNO de Operación del Liofilizador.

La liofilización exitosa depende del conocimiento acerca del comportamiento del producto y de las condiciones de manufactura o preparación, Así cualquier aditivo, agente estabilizador o excipiente, pueden alterar las características de congelación y por lo tanto, las condiciones de liofilización, deberán ser establecidas en función de la solución, que se liofilizará, deberá formularse de tal modo que la “pastilla” (liofilizado) obtenida después del tratamiento tenga las siguientes características:

- Invariable con respecto a su actividad biológica, al ser reconstituida.
- Disolución rápida al ser reconstituida.
- Suficientemente fuerte (compacta) para prevenir el agrietamiento y la pulverización.
- Color uniforme.
- Invariable con respecto a su forma y tamaño comparada con la masa congelada de la cual provino. ⁽¹⁰⁾

El proceso de liofilización se divide en tres partes fundamentales: ^(10,11)

- a) La congelación del producto en solución.
- b) El secado primario (sublimación).
- c) El secado secundario (post-secado) o desorción.

Esterilización de la cámara.

Antes de iniciar el proceso de liofilización, se debe señalar que es necesario esterilizar la cámara del liofilizador, en donde se colocarán las charolas con el producto a liofilizar. Estas operaciones también se establecen en el PNO correspondiente.

La esterilización se realiza por medio de la inyección de vapor de agua pura y estéril en un determinado tiempo. Generalmente la esterilización va de 30 a 40 minutos a 120° C.

El proceso se controla a través del monitoreo de la temperatura de la cámara del liofilizador en la pantalla del sistema electrónico y por los registros de la gráfica.

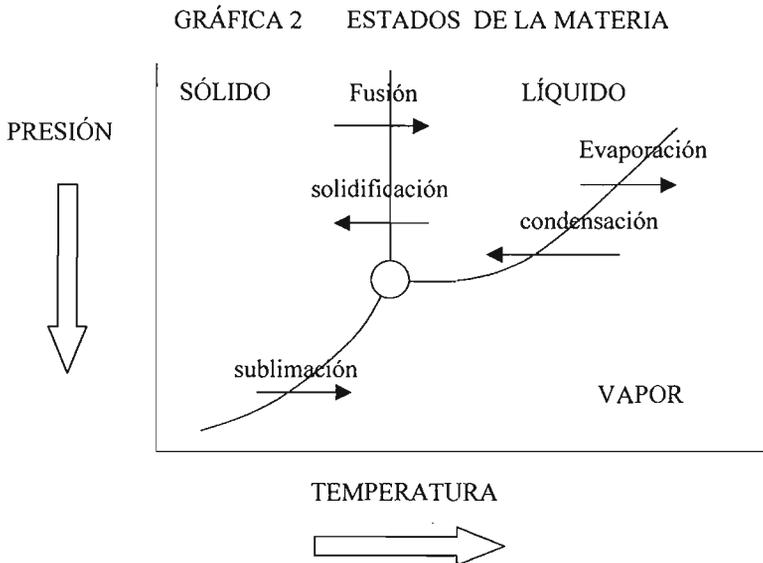
Congelación.

El tiempo de duración de esta etapa depende de varios factores entre ellos la cantidad, concentración y naturaleza propia del producto . En líneas generales se puede decir que una congelación adecuada es la base para que el producto liofilizado presente condiciones óptimas de aspecto, conservación de sus propiedades originales y rápida rehidratación. ⁽¹¹⁾

En esta etapa la solución acuosa se solidifica. Es necesario llevar el producto a temperaturas inferiores del punto eutéctico del solvente, esto es, la temperatura mas baja a la cual el material no congelado esta en equilibrio con el material congelado.⁽¹⁰⁾ Utilizando nitrógeno líquido como medio refrigerante.

En un ciclo normal de liofilización, el material se enfría entre 5 a 10° C por debajo del punto eutéctico y se mantiene a esta temperatura por lo menos de 2 horas o mas, con objeto de asegurar la completa solidificación. Una vez asegurado la solidificación se disminuye la presión de la cámara (vacío), para realizar la sublimación satisfactoriamente.⁽¹⁰⁾

En la siguiente figura se observa el diagrama de Presión vs Temperatura del agua.⁽¹²⁾ Se indican los diferentes estados de la materia.



Durante la etapa de congelación se debe controlar que el tiempo y la temperatura sean adecuados para que la solución solidifique totalmente.⁽¹²⁾

Parámetros de control.

- Se debe tener cartas o graficas de control de temperatura en la que indique el tiempo de duración de esta etapa.

Vacío.

Para que se realice la sublimación del hielo, es necesario que exista vacío (disminución de la presión) en el interior del liofilizador.

Es necesario que la presión parcial del vapor de la cámara sea inferior a la presión de vapor del agua del producto en sublimación, esta condición, permite el flujo de las moléculas de vapor de agua y la adición de un gas seco (N_2) atrapa las moléculas de agua que se depositan en la placa del condensador y permite por tanto su eliminación.

La disminución de la presión se maneja con la bomba de vacío que tiene integrada el equipo. ⁽¹²⁾

El control de proceso en esta etapa es la medición de la disminución de la presión, que generalmente los equipos lo registran en cartas control o gráficamente por medio de sensores (vacuómetros).

Secado primario (sublimación)

En esta etapa la mayor parte del agua libre pasa a vapor. Los parámetros temperatura, presión y tiempo pueden ser modificados independientemente, sin embargo, una vez establecidas las condiciones adecuadas del proceso de liofilización, estas variables están tan íntimamente relacionadas que no es posible modificarlos, sin que se afecten los otros, por lo que en todo momento deben ser considerados conjuntamente y analizados sus efectos. ⁽¹¹⁾

Generalmente, en las soluciones con principios activos biológicos, se utiliza agua como disolvente ya que el hielo sublima por debajo del punto triple del agua ($0.01^\circ C$ a 6.09 mbar), se trabaja de acuerdo con estos datos.

El secado empieza siempre por la parte superior del material congelado, en el cual se va generando pequeños orificios por la sublimación del hielo. A través de estos pequeños orificios, el agua en forma de vapor escapa de las capas cada vez mas bajas o profundas de la masa congelada.

El grosor o espesor de la capa seca, aumenta gradualmente durante el proceso de secado y el vapor de agua experimenta un aumento de resistencia a escapar de la capa seca. De este modo, la velocidad de sublimación va disminuyendo durante el proceso. ⁽¹⁰⁾

Durante esta etapa los controles de proceso se enfocan al registro y control de la temperatura de las placas en donde están colocadas las charolas con viales, el tiempo de sublimación, la presión y la temperatura del condensador (que debe ser menor a la del producto), por lo que los parámetros de control serán los registros y graficas dados por los sensores de temperatura en el producto, placas y condensador (termopares) y el de la presión por vacuómetros.

Secado secundario (post-secado) o desorción.

Una vez eliminado todo el hielo del producto, la temperatura de este es semejante a la temperatura de las placas calefactoras. En este momento se inicia la desecación secundaria.

La finalidad de esta etapa es eliminar las últimas trazas de vapor de agua, y se realiza por evaporación del agua no congelada ligada al producto. Se lleva a cabo a una temperatura inferior a la de desnaturalización del producto, hasta alcanzar valor de humedad final inferior al 1%.⁽¹¹⁾

La presión juega un papel de gran importancia en esta fase. Para la eliminación de las últimas trazas de agua, es necesario disminuir más la presión (aumentar el vacío) y cerrar la inyección del gas seco para formar moléculas grandes de vapor de agua que lleguen directamente al condensador.

Finalmente, en el proceso de desorción, la ruptura de vacío en la cámara al final se realiza por medio de un gas neutro, inerte y estéril, para asegurar la protección total del producto en ausencia de humedad y oxígeno. El gas utilizado, generalmente, es nitrógeno.

La ruptura de vacío en la cámara debe hacerse en forma muy lenta, a fin de evitar que partículas del producto seco sean arrastradas por corrientes del gas inerte y puedan ocasionar pérdida de producto.

El control de proceso en esta etapa es la verificación de las temperaturas del sistema y de la presión que se generan gráficamente.

Cerrado.

El equipo debe incluir el sistema de cerrado en el interior de la cámara. Lo que proporciona mayor eficiencia en la elaboración del producto.

El sistema de cerrado está formado por una serie de plataformas situadas entre placa y placa de la cámara, las cuales se desplazan por medio de la presión neumática o por un sistema de presión hidráulico; el cual presiona progresivamente las placas de la cámara verticalmente y por lo tanto asimismo a los frascos viales con el producto y los taponos en el interior del equipo.

El control de proceso en esta etapa es visual, únicamente se observa el movimiento de los ejes que están ligados a las plataformas, después por la mirilla de la cámara o inspeccionando directamente al vial con el producto, se verifica que la operación se realizó correctamente.

1 F ENGARGOLADO

Una vez que ha terminado el ciclo de liofilización y su taponamiento, se realiza el engargolado.

El personal involucrado debe estar capacitado y seguir el PNO de Engargolado de Producto Liofilizado.

El operador debe ingresar al área estéril, abrir la cámara y sacar las charolas con el producto liofilizado. Cada una de ellas entra en la máquina engargoladora, según lo estipulado por el PNO de Operación de la Máquina Engargoladora.

La función principal del engargolado, es la de mantener herméticamente cerrado al producto. El engargolado es un encasquillado del vial por la parte superior en donde se encuentra el tapón.

El área de engargolado debe también monitorearse y por lo tanto debe contener flujo laminar, principalmente del lado donde se está descargando el producto ya liofilizado.

Como parámetro de control, se realiza la verificación constante de los viales ya engargolados y se reporta el porcentaje de viales mal engargolados.

Otro parámetro de control del producto, es el color del casquillo ya que se utilizan diferentes colores según la concentración del producto.

1 G REVISIÓN ÓPTICA.

El personal involucrado debe estar calificado y debe seguir un PNO de Revisión Óptica, en donde inspeccionan las unidades de producto que requieren ser evaluadas para separar aquellas unidades con defectos visibles que no cumplan con los estándares establecidos.

En esta etapa se realiza la inspección completa del lote liofilizado, su inspección es muy similar a la de los líquidos inyectables; solo que se reporta principalmente si hay presencia de partículas extrañas, viales estrellados, aspecto del liofilizado y mal engargolado.

La revisión se realiza en unas mamparas que tienen un fondo blanco y un fondo negro, en la cual por medio de incidencia de luz se pueden detectar si hay alguno de los defectos mencionados.

Como parámetro de control, el Departamento de Aseguramiento de Calidad realiza una inspección aleatoria, usando un muestreo por Military Standard indicadas en el PNO de Uso de las Tablas Military Standard 105 E para el Muestreo.

Si en el lote no se detectan defectos mayores, éste se traslada en una área de cuarentena, en las condiciones de almacenaje apropiadas para el producto.

ANÁLISIS DEL PRODUCTO

El lote del producto puede pasar a la siguiente etapa de producción una vez que los análisis estén dentro de los parámetros establecidos por las farmacopeas o por los estándares del laboratorio de control de calidad.

Cada medicamento tiene establecido las pruebas analíticas que deben realizarse, ya sean farmacopéicas o según estándares internos.

1H ACONDICIONADO.

Una vez que el producto ha pasado todas las pruebas analíticas, se procede al acondicionamiento del mismo, para lo cual se emite una Orden de Acondicionamiento del producto, en la cual estipula la forma que debe desarrollarse.

El personal debe estar capacitado para realizar las actividades y deben seguir los PNO's de Operación y Limpieza de la Etiquetadora, Codificadora y Mesa Banda.

Se comienza con el etiquetado del frasco vial en el que aparece codificado el número de lote y la fecha de fabricación.

El control de proceso se dirige principalmente a la verificación total del lote etiquetado, actividad que realiza el personal de producción y que es reforzada por medio de muestreos constantes por parte de Control de Calidad.

En el empaquetamiento final, el producto etiquetado se inserta en un banco de polipropileno junto con el respectivo solvente para su reconstitución (agua para inyectables principalmente). Después se introduce en una cajilla de cartón en la cual se codifica el número de lote y la fecha de caducidad del producto.

De la misma manera que en el control de proceso, se toman aleatoriamente muestras del producto ya acondicionado y se hace la inspección. Se registra en las hojas de control de la inspección.

II ENTREGA AL ALMACEN.

Finalmente, una vez acondicionado el producto se entrega al Departamento Almacén el cual estará a cargo de almacenarlo en las condiciones adecuadas establecidas en la etiqueta del producto.

Como control de proceso, se realiza el conteo de las piezas entregadas, así como la conciliación del material utilizado y sobrante. Esta información deberá ser registrada en la Orden de Acondicionamiento.

DISCUSIÓN

En los últimos años se utiliza cada vez mas el proceso de la liofilización en la industria farmacéutica y principalmente en el área de la biotecnología. Una gran cantidad de medicamentos con proteínas recombinantes, que se encuentran en el mercado se presentan en esta forma farmacéutica.

Aún cuando la liofilización ya se considera una técnica común en los procesos farmacéuticos, debe sustentarse su uso, ya que tiene ventajas y desventajas.

Ventajas de la técnica de liofilización.

La temperatura a que es sometido el producto, está por debajo de aquella a la que muchas sustancias inestables sufren cambios químicos.

Debido a la baja temperatura con que se opera, la pérdida de los constituyentes volátiles, es mínima. Se reduce el peligro de contaminación microbiana y los preparados enzimáticos no sufren alteraciones.

Se eliminan los fenómenos de oxidación, dado que se opera y envasa a alto vacío.

La gran porosidad del producto facilita la rapidez en la reconstitución por la adición de agua o del disolvente adecuado.

Al ser despreciable la humedad remanente, se prolonga el tiempo de almacenamiento del producto, obteniéndose productos con mayor estabilidad.

Estas particularidades pueden resumirse en: una estabilidad óptima, una solubilidad fácil, rápida y completa; una mayor conservación; una buena protección contra las influencias externas nocivas y una rápida disponibilidad de uso.

Es apta para sustancias con componentes termolábiles (virus, microorganismos).

Desventajas de la liofilización:

Es un proceso costoso.

Es un proceso que requiere gran inversión de tiempo.

Es necesario contar con personal calificado en la operación y mantenimiento de los equipos.

Es un proceso de costo elevado, debido fundamentalmente a las instalaciones y equipos.

CONCLUSIONES

La función principal de la liofilización de un medicamento biológico, es proteger a la molécula para que no pierda su actividad.

Se debe desarrollar la formulación del producto y diseñar el proceso de producción, de tal manera que se asegure la estabilidad de la molécula, en todas las etapas del proceso productivo, desde el inicio de la fabricación hasta la entrega del producto al mercado.

Los controles del proceso se deben cumplir estrictamente en su totalidad para asegurar la calidad del medicamento, que está en relación directa con la eficacia terapéutica.

Para la calidad del medicamento es necesario tener los instrumentos calibrados, los equipos, áreas y el personal calificado; los sistemas críticos, los procesos de producción y los métodos analíticos validados.

La calidad se construye por lo que todas las variables que intervienen en la fabricación de los medicamentos deben ser conocidas, controladas y evaluadas. Sin embargo, si fuera necesario establecer cual es el elemento más importante en estos procesos, sin duda considero que el personal que interviene en ellos es fundamental, por lo que la calidad inicia con la capacitación del personal. Las personas que laboran en este tipo de laboratorios deben estar altamente calificadas, tanto para la ejecución de las actividades como en el sustento teórico de las mismas.

Es importante conocer también los riesgos que se tienen al elaborar dichos medicamentos biológicos, el tiempo de exposición con ellos y los cuidados necesarios cuando se tiene algún derrame de la solución o si se esta en contacto directo.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

<http://www.economia.gob.mx/work/normas/noms/1998/059-ssa1.doc>

2. Organismo de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, FDA (U.S. Food and Drugs Administration)

<http://www.fda.gov/>

<http://www.fdanews.com/>

3.- Código de Regulación Federal, apartado 21, CFR (Code of Federal Regulation)

<http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html>

4.- Normas de la Comisión Europea, E C (European Commission), Edición 1998

http://europa.eu.int/comm/index_en.htm

5.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (FEUM), 8ª Edición 2005

<http://www.farmacopea.org.mx>

6.- Farmacopea de los Estados Unidos, USP28-NF23 (United States Pharmacopeia-National Formulary), 2005

<http://www.usp.org/>

7.- Farmacopea Británica, 2003, BP (British Pharmacopoeia)

<http://www.pharmacopoeia.org.uk>

8.- Farmacopea Europea, EP (European Pharmacopoeia), 5ª Edición 2005

<http://www.pheur.org/>

9.- Yu-Chang, J. Wang, M.A. Hanson. "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers". Journal of Parenteral Science and Technology. Vol 42/ No 2S/ S3-S26 (1988).

10.- Fernández, B.A., LIOFILIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. Colección Textos Politécnicos, IPN, Noriega Editores, México (2000)

11.- Navarro, M. LA LIOFILIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, SINTEFARMA 4(1), enero-junio (1998)

http://www.bvs.sld.cu/revistas/sint/vol4_1_98/sint5198.htm

12.- Ph , LARRAT – Société USIFROID, Sistema de control del liofilizador SMH 200. Manual de Operación de la Máquina Liofilizadora.